

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
des Klinikums rechts der Isar
(Direktor: Prof. Dr. R. M. Schmid)

„Kapnographie als Zusatz zur Standardüberwachung während Koloskopie (*ColoCap Study*)“

Analena Beitz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. S. J. von Delius
2. Prof. Dr. R. M. Schmid
3. apl. Prof. Dr. G. O. Ceyhan

Die Dissertation wurde am 09.08.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.10.2018 angenommen

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG	8
1. Koloskopie	8
1.1. Geschichtlicher Hintergrund und Methodik der Koloskopie	8
1.2. Komplikationen.....	9
2. Sedierung.....	9
2.1. Stellenwert der Sedierung in der Endoskopie.....	9
2.2. Ideale Sedierung	10
2.3. Sedierungstiefen	10
2.4. Medikamente.....	12
3. Überwachung.....	16
3.1. Empfehlung.....	16
3.2. Dokumentation.....	16
3.3. Blutdruck.....	16
3.4. Herzfrequenz	17
3.5. EKG.....	17
3.6. Pulsoxymetrie	17
3.7. Klinisch visuell.....	18
3.8. Kapnographie.....	19
II. FRAGESTELLUNG	24
III. MATERIAL UND METHODEN.....	25
1. Materialien	25
1.1. Monitor.....	25
1.2. Blutdruckmanschette.....	25
1.3. Pulsoxymeter	25
1.4. EKG.....	25
1.5. Kapnograph.....	25
1.6. Endoskop	28
2. Methoden.....	29
2.1. Studienpopulation	29

2.2. Patientenbezogene und prozedurale Charakteristika	29
2.3. Studiendesign	30
2.4. Randomisierung	31
2.5. Fallzahlplanung	31
2.6. Studienablauf	31
2.7. Datensammlung und Erhebung	34
2.8. Statistische Analyse	35
IV. ERGEBNISSE	37
1. Patienteneinschluss	37
1.1. Intention-to-treat-Analyse	37
1.2. Per-Protocol-Analyse	37
2. Demographische Daten	38
3. Ergebnisse	41
3.1. Primärer Endpunkt ITT	41
3.2. Sekundäre Endpunkte ITT	41
3.3. Per-Protocol	45
V. DISKUSSION	47
1. Herleitung des Studienziels	47
2. Primärer Endpunkt und Hypoxämien	48
3. Zusammenhang Ventilation und Hypoxämie	48
4. Sekundäre Endpunkte	50
4.1. Vital Parameter	50
4.2. Patienten- und Untersucherzufriedenheit, Patientenerholung	50
4.3. Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE)	51
5. Vergleich mit der Literatur	51
6. Limitationen	53
6.1. Verblindung	53
6.2. Tiefe der Sedierung	53
6.3. Surrogatparameter	54

6.4. Demographische Daten	54
7. Schlussfolgerung	54
VI. ZUSAMMENFASSUNG	56
VII. SUMMARY	59
VIII. LITERATURVERZEICHNIS.....	62
IX. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	74
X. TABELLENVERZEICHNIS	75
XI. ANHANG	76
1. Publikationen.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
2. Lebenslauf	79
3. Danksagung	81

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**A**

ASA American Society of Anesthesiologists Classification

B

BMI Body-Mass-Index

C

CI Konfidenzintervall

Cl Chlorid

CO₂ Kohlenstoffdioxid

E

etCO₂ Endexpiratorischer Kohlenstoffdioxidgehalt

EDS endoscopist-directed sedation

EKG Elektrokardiogramm

ERCP endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie

EUS endoskopischer Ultraschall

G

G-DPS gastroenterologist-directed propofol sedation

GABA_A-Rezeptor Gammaaminobuttersäure-Rezeptor vom Typ A

I

IR Infrarot

ITT Intention-to-treat

M

Max Maximum

MCS Molecular Correlation Spectroscopy

Min Minimum

N

NAPS nurse-administered Propofol Sedation

NAS numerische Analogskala

O

OAA/S Scale Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale

ÖGD	Ösophagogastroduodensoskopie
P	
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PP	Per-Protocol
S	
SD	Standardabweichung
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
U	
UE	unerwünschtes Ereignis
SpO ₂	Sauerstoffsättigung

I. EINLEITUNG

Die in dieser Abhandlung beschriebene ColoCap-Studie untersucht den Einsatz der Kapnographie als Zusatz zur Standardüberwachung während der Koloskopie bei sedierten Patienten. Im Folgenden wird eine Einführung in das endoskopische Verfahren, die Sedierungstechniken und Überwachungsmöglichkeiten des Patienten erläutert. Zudem wird auf das erweiterte Monitoring mittels Kapnographie eingegangen. Nach der theoretischen Einführung wird abschließend die spezielle Fragestellung und Motivation der Studie erklärt.

1. Koloskopie

1.1. Geschichtlicher Hintergrund und Methodik der Koloskopie

Bei der Koloskopie werden mit einem flexiblen Endoskop das gesamte Kolon und wenn möglich das terminale Ileum gespiegelt. 1971 wurde zum ersten Mal die hohe Koloskopie beschrieben und seitdem haben technische Fortschritte zur Verbesserungen der Gerätschaften geführt. Heute ist die Koloskopie eine wenig invasive Standardprozedur zur Diagnostik, Therapie und Vorsorge im Gastrointestinaltrakt. Diagnostische und therapeutische Indikationen sind unter anderem perianaler Blutabgang, unklare Anämie, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Stuhlunregelmäßigkeiten, unklare Bauchschmerzen, Tumorsuche, Therapie und Nachsorge[1].

Die Untersuchung erfolgt mit einem flexiblen Videoendoskop, das einen Durchmesser von etwa 1cm und eine Länge von circa 1,2m hat. Das fiberoptische Gerät wurde vom Videoendoskop wegen seiner wesentlich besseren optischen Qualität abgelöst. Das Endoskop verfügt über mehrere Kanäle, die abhängig von der Art des Eingriffs unterschiedliche Instrumente aufnehmen können. Der heutige Stand der Technik basiert auf der Videoendoskopie. Hierbei wird das Bild auf einen Bildschirm übertragen und erlaubt eine qualitativ bessere und verfahrenstechnisch höherrangige Untersuchung[2].

Durch die Koloskopie können zahlreiche Befunde, u.a. Divertikel, Entzündungen,

Ulcera, Blutungen, Polypen, Tumore, Stenosen oder Parasiten erhoben und eventuell sofort durch gezielte Biopsien, Schlingenentfernung von Polypen, Dilatation von Stenosen oder Blutstillung behandelt werden[3].

Vor Beginn der Untersuchung wird der Patient von einem Arzt über das Vorgehen und die möglichen Komplikationen aufgeklärt und eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Eine Darmreinigung ist nötig um optimale Untersuchungsverhältnisse zu erreichen. Dafür muss der Patient eine bereits am Vortag begonnene Nahrungskarenz einhalten und forcierte Abführmaßnahmen mittels einer nicht resorbierbaren Elektrolytlösung durchführen. Es gibt zwei osmotisch wirksame Lösungen, isosmotisch und hyperosmotisch, die eine gute Darmreinigung gewährleisten[4].

1.2. Komplikationen

Die Koloskopie ist, durchgeführt von erfahrenen Untersuchern, eine sichere und risikoarme Untersuchung[5-7]. Mögliche Komplikationen sind Infektion, Blutung, Perforation und kardiopulmonale Ereignisse[1]. Instrument bedingte Komplikationen treten bis zu 0,2% während der Koloskopie auf. Über die Hälfte aller Komplikationen sind kardiopulmonaler Natur und basieren hauptsächlich auf einer Aspiration, Hypoventilation, Atemwegsobstruktion, Übersedierung oder vaso-vagalen Episoden[7]. Ein Großteil der unerwünschten Zwischenfälle wird nicht durch die Untersuchung selbst, sondern durch die verabreichten Medikamente verursacht[8].

2. Sedierung

2.1. Stellenwert der Sedierung in der Endoskopie

Die Koloskopie wird von vielen Patienten als unangenehm bis schmerzhaft empfunden. Eine adäquate Sedierung hat über die Jahre zu einer gesteigerten Akzeptanz der gastrointestinalen Endoskopie geführt[9, 10].

Obwohl die Koloskopie auch ohne Sedierung durchgeführt werden kann[11-13], ist die Zufriedenheit der Patienten und die Bereitschaft zu einer erneuten Koloskopie wesentlich höher mit Sedierung[9]. Laut einer bundesweiten Umfrage von Riphaut et al. zeigt sich eine deutliche Zunahme der Sedierungsfrequenzen

von bis zu 88% in Deutschland[14]. Die Indikation zur Sedierung hängt von der Dauer und der Komplexität der Untersuchung sowie den Patientencharakteristika ab[13]. Es gibt nur eine geringe Anzahl an Patienten, die für eine technisch einwandfreie Prozedur auf eine Sedierung verzichten können[15]. Daher hat der Stellenwert der Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie in den letzten Jahren zunehmend an Interesse in Fachkreisen gewonnen. Eine moderate Sedierung ermöglicht oft erst die Durchführung endoskopischer Eingriffe und trägt zu einer erhöhten Zufriedenheit von Patient und Untersucher bei[13].

2.2. Ideale Sedierung

Der Sinn einer Sedierung ist, dem Patienten die Angst zu nehmen, die Prozedur so angenehm wie möglich zu gestalten und zu einer erfolgreichen Untersuchung beizutragen[16]. Eine optimale Sedierung für den Patienten beinhaltet eine Untersuchungswahrnehmung ohne erinnerliches Schmerzempfinden und dabei eine kurze Wirkdauer mit schneller Erholung[13]. Die Komplikationsrate sowie das Spektrum der potentiellen Nebenwirkungen sollten minimal sein.

Für den Untersucher ist eine technisch gut durchführbare Prozedur mit hoher Patientenkooperation wichtig, die ein verbessertes Ergebnis mit geringerer Untersuchungszeit und weniger Wiederholungsuntersuchungen nach sich zieht[13].

2.3. Sedierungstiefen

Sedierung ist eine medikamenteninduzierte Herabsetzung der Bewusstseinslage[16]. Die Sedierungstiefen reichen von einem angstlösenden Zustand bis hin zur Allgemeinanästhesie. Die unterschiedlichen Stadien bilden ein Kontinuum und gehen fließend ineinander über, siehe **Tabelle 1**.

	Minimal (Anxiolyse)	Moderat	Tief	Narkose
Reaktion auf Ansprache	Patient reagiert adäquat auf verbale Kommandos	Bewusstseinsstrübung, Reaktion auf lautere Kommandos ggf. mit zusätzlicher taktiler Stimulation	Bewusstseinsstrübung, schwer erweckbar, reagiert zielgerichtet auf wiederholte taktile Stimulation und	Patient nicht erweckbar, selbst nicht auf Schmerzreize

			Schmerzreize	
Spontanatmung	Unbeeinflusst	Adäquat	Respiratorische Funktion gering eingeschränkt	Inadäquat, ITN oder Larynxmaske erforderlich

Tabelle 1: Stadien der Sedierung (modifiziert nach der American Society of Anesthesiologists) [17]

Eine weitere Möglichkeit zur subjektiven klinischen Einschätzung der Sedierungstiefe ist die Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (OAA/S Scale), siehe **Tabelle 2**.

Sedierungstiefe	Sprache	Gesicht	Augen	Reaktion
5 (wach)	Normal	Normal	Klar, keine Ptose	Prompte adäquate Antwort auf Namen in normaler Lautstärke
4	Leicht verlangsamt	Milde Relaxation	Glasig oder milde Ptose (weniger als das halbe Auge)	Verlangsamte Antwort auf Namen in normaler Lautstärke
3	Lallend oder deutlich verlangsamt	Deutliche Relaxation (Kiefer entspannt)	Deutliche Ptose (mehr als das halbe Auge)	Antwort nur, wenn Name laut und/oder wiederholt gerufen wird
2	Wenige verständliche Worte	-	-	Reaktion nur bei leichtem Schütteln/Stupsen
1 (tiefer Schlaf)	-	-	-	Keine Reaktion auf leichtes Schütteln/Stupsen

Tabelle 2: OAA/S Scale übersetzt und modifiziert nach Chernik et al. [18]

In der Endoskopie wird für die Koloskopie meist eine moderate Sedierung angestrebt. Natürlich muss die Sedierungstiefe dem Patienten und der Untersuchung angepasst sein[16]. Allgemein reagiert jeder Patient unterschiedlich auf die Sedierung und bedarf einer entsprechenden Dosierung. Auch der klinische Ausgangszustand des Patienten spielt eine wichtige Rolle. Dieser wird meist klassifiziert nach der American Society of Anesthesiologists Klassifikation, siehe **Tabelle 3**.

ASA-Stufe	Körperlicher Zustand
ASA I	Normaler, gesunder Patient
ASA II	Patient mit leichter systemischer Erkrankung
ASA III	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung
ASA IV	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung, die eine konstante Lebensbedrohung darstellt
ASA V	Moribunder Patient, der wahrscheinlich ohne die Operation nicht überlebt
ASA VI	Hirntoter Patient, dem zu Spendezwecken Organe entnommen werden

Tabelle 3: ASA-Klassifikation übersetzt und modifiziert nach der American Society of Anesthesiologists[19]

Die moderate Sedierung beinhaltet eine Bewusstseinsherabsetzung, die aber eine adäquate Spontanatmung, offene Atemwege und stabile kardiovaskuläre Funktion gewährleistet und den Patienten noch zielgerichtet auf verbale oder taktile Stimuli reagieren lässt[16, 17, 20]. Mit nur einer Dosis eines Sedativums können verschiedene Sedierungstiefen durchlaufen werden. Somit ist eine Überdosierung mit den damit verbundenen Nebenwirkungen jederzeit möglich. Kardiopulmonale Komplikationen im Sinne einer Apnoe und Hypoxämie können auftreten. Dementsprechend ist eine elektronische und genaue klinische Überwachung des sedierten Patienten Pflicht[9, 21, 22]. Daher empfehlen auch nationale und internationale Leitlinien, dass der durchführende Arzt sowie das unterstützende Personal die Handhabung von auftretenden Notfallsituationen beherrschen müssen. Zu diesen persönlichen Voraussetzungen und praktischen Fähigkeiten gehören Kenntnisse der pharmakologischen Eigenschaften des Sedativums, das Erkennen und Behandeln der möglichen Komplikationen, die kardiopulmonale Reanimation und das Freihalten der Atemwege durch Intubation. Die räumliche Ausstattung und Umgebung muss ausgelegt sein, den Patienten ausreichend zu überwachen und eine Unterstützung der kardiopulmonalen Funktion zu ermöglichen[13, 16, 23].

2.4. Medikamente

Da diese Studie eine Propofol Monosedierung als Standard gewählt hat, wird im Folgendem hauptsächlich darauf Bezug genommen. Jedoch erfolgte zu einem

geringen Anteil, auf spezifischen Untersucherwunsch, die zusätzliche Gabe von einem Benzodiazepin. Vollständigkeitshalber wird darauf ebenfalls eingegangen. Insgesamt gibt es eine große Bandbreite an Medikamenten und Sedierungsschemata die für endoskopische Eingriffe angewandt werden und sind oft Untersucher, Klinik und Länder spezifisch.

2.4.1. Propofol

Propofol ist ein wasserunlösliches Alkylphenolderivat und liegt in einer isotonen Öl-in-Wasser-Emulsion vor. Es wirkt hypnotisch, hat jedoch keinen analgetischen Effekt. Propofol wirkt über die Verstärkung des inhibitorischen GABA_A Rezeptors[24]. Propofol senkt den zerebralen Blutfluss, den intrakraniellen Druck und die Stoffwechselrate im Gehirn. Relevante Nebenwirkungen beinhalten eine Atemdepression bis hin zur Apnoe, hämodynamische Instabilität, Abfall des kardialen Auswurfs, ausgeprägter Vasodilatation mit Hypotonie sowie Bradykardien aufgrund des verminderten Calciumeinstroms und herabgesetzten Sympathikotonus[16, 25].

Die Wirkung von Propofol tritt innerhalb von 30-45 Sekunden ein. Die Elimination erfolgt rasch durch Konjugation in der Leber und hauptsächliche Ausscheidung der Metaboliten über die Niere. Somit hat Propofol einen sedierenden Effekt über vier bis acht Minuten nach Injektion und eine Plasmahalbwertszeit von 30-90 Minuten[13].

Der schnelle Wirkungseintritt bei kurzer Wirkdauer macht Propofol zu einem geeigneten Sedativum in der gastrointestinalen Endoskopie[13, 16]. Durch die hervorragenden pharmakokinetischen Eigenschaften kommt Propofol immer häufiger in Sedierungsschemata zum Einsatz[26]. Zusätzliche positive Eigenschaften für die Endoskopie bietet Propofol durch die darauffolgende rasche Erholungszeit, das schnellere Wiedererlangen der psychomotorischen Funktionen und die bessere Untersucherzufriedenheit bei gleich guter bis hin zu höherer Patientenzufriedenheit im Vergleich zu anderen Sedativa [9, 27-34]. Bei Propofol kommt es nach Beendigung der Prozedur seltener zu Komplikationen im Vergleich zu Midazolam/Meperidine[35].

Hinsichtlich der kardiorespiratorischen Komplikationen konnte eine Metaanalyse

von Qadeer et al. zeigen, dass eine Sedierung mit Propofol im Vergleich zu Benzodiazepinen mit signifikant weniger Nebenwirkungen vergesellschaftet war[36]. Eine Cochrane Analyse von Singh et al. begutachtete 20 Studien mit der Fragestellung die Effizienz und Sicherheit von Propofol im Vergleich zu anderen Sedativa bei der Koloskopie zu bewerten. Festgestellt wurde, dass Propofol zu einer schnelleren Erholung und besseren Patientenzufriedenheit führt, ohne die Komplikationsraten zu erhöhen[13, 37].

Propofol birgt auch Nachteile, die bei der Indikationsstellung zur Sedierung bedacht werden müssen. Durch eine einzige Dosis können verschiedene Sedierungstiefen durchlaufen und eine Atemwegsobstruktion, Aspiration oder Apnoe ausgelöst werden. Zudem kann es zu hämodynamischen Beeinträchtigungen kommen[38, 39]. Schwerwiegende Komplikationen sind jedoch selten[40]. Laut einer Metaanalyse von McQuaid et al. tritt eine Hypoxämie (definiert als eine Sauerstoffsättigung <90%) bei 11% und eine Hypotension (definiert als einen systolischen Blutdruck <90mmHg) bei 5% auf[9]. Für Propofol gibt es keinen Antagonisten, daher müssen alle Überdosierungen und die daraus einhergehenden Komplikationen vom Endoskopierteam beherrscht werden können bis die Wirkung von Propofol nachlässt [13, 16].

Die intermittierende Propofol-Bolusapplikation ist die bestdokumentierte und derzeit meist verwendete Applikationsweise von Propofol. Sie beruht auf einer anfänglichen intravenösen Bolusgabe, die an Gewicht, Alter und Komorbiditäten der Patienten adaptiert wird. Darauf folgen bedarfsgerechte repetitive Boli von circa 10-20mg Propofol. Diese werden titriert bis die erwünschte Sedierungstiefe erreicht ist, und um diese im Verlauf aufrecht zu erhalten[13, 23]. Der Abstand zwischen den einzelnen Applikationen muss groß genug sein, um dem gewünschten Effekt Zeit zum Anschlagen zu geben und Überdosierungen zu vermeiden. Dies gilt für alle verwendeten Sedativa[17].

Laut dem „Standards of Practice Committee“ und der deutschen Leitlinie zur Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie kann Propofol von Nichtanästhesisten und Endoskopie Pflegepersonal gegeben werden, sofern diese dementsprechendes Training und Erfahrung mit der Behandlung von potentiellen Komplikationen vorweisen können[13, 14, 16, 41]. Die

gastroenterologist-directed propofol sedation (G-DPS)[42] und die nurse-administered propofol sedation (NAPS) standen immer wieder zur Diskussion. Rex et al. konnte 2005 die Sicherheit der Propofol Verabreichung durch speziell geschultes Endoskopiepersonal in einer trizentrischen Studie zeigen[43].

2.4.2. Benzodiazepine

Benzodiazepine wirken anxiolytisch, hypnotisch, amnestisch, zentral muskelrelaxierend und antikonvulsiv. Sie binden an zentrale Benzodiazepinrezeptoren und bewirken dort eine längere Öffnung der Chlorid-Kanäle. Dies führt zu einer verstärkten Wirkung des inhibitorischen Transmitters GABA. Das Wirkungsprinzip der Benzodiazepine ist bei allen gleich, sie unterscheiden sich nur in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften. Die Wirkung von Benzodiazepinen kann durch den Antagonisten Flumazenil aufgehoben werden. Flumazenil antagonisiert die sedierende und amnestische Wirkung der Benzodiazepine stärker als die respiratorische Hypoventilation[44, 45]. Wegen seiner 1,5- bis 3,5-mal höheren Sedierungspotenz, kürzeren Halbwertszeit und geringeren venösen Reizung hat Midazolam seinen Vorgänger Diazepam in der endoskopischen Verwendung abgelöst. Zu den Nebenwirkungen zählen Atemdepression, Husten, Dyspnoe und selten eine paradoxe Erregung mit Aggressivität und Unruhe[45]. Bei der Verwendung von Midazolam bei älteren Patienten während einer ÖGD zeigte eine Studie von Christe et al., dass 14% der Patienten am Folgetag noch Verwirrheitszustände aufzeigten[46].

2.4.3. Kombination

Eine Kombinationstherapie mit einem Sedativum (z.B. Midazolam) und Propofol ist möglich und unter bestimmten Konstellationen sinnvoll. In der Kombinationstherapie konnte ein Einspareffekt von Propofol im Vergleich zur Monotherapie mit Propofol belegt werden. Die Kombination ergab aber keine Vorteile in der Sedierungseffizienz. Laut Seifert et al. kommt es zu einer langsameren Erholung nach der Prozedur mit der Kombinationstherapie[47, 48].

3. Überwachung

3.1. Empfehlung

Die verbesserte Patientenüberwachung und die voranschreitenden Kenntnisse über die Sedierung haben maßgeblich zur erhöhten Sicherheit und zu mehr Komfort für den Patienten beigetragen[16, 17]. Laut verschiedenen nationalen und internationalen Leitlinien muss bei einem sedierten Patienten eine apparative und klinische Überwachung erfolgen. Zu dieser zählen die Pulsoxymetrie und die Blutdruckmessung, besonders bei der Verwendung von Propofol. Eine EKG-Ableitung sollte bei Patienten mit kardialer Vorbelastung zusätzlich erfolgen. Die klinische Kontrolle der Atemtätigkeit, u.a. durch Beobachtung und Palpation der Thoraxbewegungen, ist durchzuführen. Nationale und internationale Leitlinien halten übereinstimmend fest, dass sedierte Patienten prophylaktisch Sauerstoff erhalten sollen. Dies kann Ausmaß und Häufigkeit hypoxämischer Vorfälle während endoskopischer Eingriffe signifikant reduzieren[7, 13, 17, 23].

3.2. Dokumentation

Während der Prozedur sollte eine Dokumentation der Patientenparameter stattfinden. Die Vitalparameter wie Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung sollten beobachtet und in regelmäßigen Intervallen aufgezeichnet werden. Je tiefer die Sedierung ist, desto genauer muss die Überwachung ausfallen. Eine fortgeführte Überwachung des Patienten direkt nach der Prozedur bis zum Erlangen von vorab bestimmten Entlassungskriterien erhöht die Sicherheit für den Patienten[17, 23].

3.3. Blutdruck

Die Überwachung der Herzfrequenz und des Blutdrucks erlaubt eine frühzeitige Detektion und Behandlung hämodynamischer Komplikationen und somit eine Verminderung der Komplikationen[17]. Bei sedierten Patienten ist die Blutdruckkontrolle gefordert[13, 23]. Optimal ist eine nicht invasive, automatische Blutdruckmessung vor Untersuchungsbeginn, dann in regulären Intervallen und nach Untersuchungsende. Dies gilt besonders bei einer Sedierung mit Propofol, da es einen vasodilatatorischen Effekt besitzt[13]. Das Auftreten

einer arteriellen Hypotonie bei Koloskopien wird laut gängiger Literatur in unterschiedlichen Häufigkeiten angegeben, von 2,8%-12,5%[9, 36, 37]. Die meisten Episoden erfordern jedoch kein medizinisches Eingreifen[49, 50]. Teilweise kann die Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung die Hypotonie beheben. Eine prophylaktische Infusion wird jedoch nicht empfohlen[51].

3.4. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz kann in ihrer Tendenz eine Schmerzbelastung des Patienten aufzeigen, vorausgesetzt es wurden keine Medikamente, die diese Reagibilität der Frequenz unterdrücken, vorab eingenommen. Das Auftreten von bradykarden Herzrhythmusstörungen ist mit unterschiedlichen Häufigkeiten von 0,5%-5,6% in der Literatur angegeben[39, 50].

3.5. EKG

Eine EKG Ableitung wird für Patienten mit kardialer Vorerkrankung, erhöhtem Risiko kardialer Ereignisse und Arrhythmien empfohlen[13, 17].

3.6. Pulsoxymetrie

Mit der Pulsoxymetrie kann die arterielle Sauerstoffsättigung und die Herzfrequenz kontinuierlich überwacht werden. Durch diese nichtinvasive Methode ist eine Aussage zum Oxygenierungsstand des arteriellen Blutes möglich. Die Sauerstoffsättigung gilt als globaler Lungenfunktionstest und hat einen Normwert von $\geq 96\%$ [3].

Das Prinzip wurde 1972 von Takuo Aozagi, einem Bio-Ingenieur, erfunden und 1975 durch den Chirurg Susumo Nakajima am Patienten getestet. William New und Jack Lloyd erweckten dann das Interesse der Anästhesisten in den USA und heute ist die Pulsoxymetrie aus der Medizin nicht mehr wegzudenken[52]. Das Messprinzip beruht auf dem Fakt, dass Hämoglobin im Blut in oxidiertes und reduziertes Form vorliegt. Diese absorbieren Licht unterschiedlich. Eine Lichtquelle sendet rotes und infrarotes Licht aus und misst am gegenüberliegenden Sensor die Intensität des durchscheinenden Lichts für beide Wellenlängen (660nm und 940nm). Bei jedem Pulsschlag fließt arterielles Blut durch den Lichtstrahl und generiert somit die Werte der Sättigung. Gleichzeitig

wird die Pulswelle mittels Plethysmographie gemessen. Die Kurvenhöhe ist abhängig vom Anpressdruck des Sensors am Finger. Auf einem Monitor wird die wellenförmige Aufzeichnung, meist mit einem hörbaren Ton, wiedergegeben. Dementsprechend ist die Pulsoxymetrie auf eine adäquate periphere Durchblutung angewiesen[3].

Die Pulsoxymetrie gehört zu den notwendigen apparativen Maßnahmen zur Überwachung des sedierten Patienten. Eine Hypoxämie wird effektiv von der Oxymetrie erkannt und dies besser als durch eine alleinige klinische Beurteilung[7, 13, 16, 17, 23]. Die ASA Fachberater sind sich einig, dass eine frühe Erkennung einer Hypoxämie wahrscheinlich unerwünschte Zwischenfälle wie Herzstillstand und Tod verringert[17, 27]. Es ist eine nichtinvasive, leicht anzuwendende und weitverbreitete Methode[53]. In einer deutschlandweiten Umfrage von Riphaut et al. wird die Pulsoxymetrie während 97% der endoskopischen Untersuchungen angewandt[14].

Eine Limitation der Pulsoxymetrie ist, dass sie, obwohl sie effektiv die Oxygenierung des Blutes misst, keine Rückschlüsse auf die Ventilation des Patienten zulässt. Größere Änderungen im arteriellen Sauerstoffpartialdruck gehen manchmal nur mit kleinen Veränderungen der Sauerstoffsättigung einher. Dies wird durch die zusätzlich empfohlene Sauerstoffgabe potenziert. Also kann die Ventilation und die damit einhergehende effektive Eliminierung von CO₂ stark vermindert sein, obwohl die Oxygenierung des Blutes adäquat ist[53-55]. In einem Tiermodell traten kapnographische Unregelmäßigkeiten bis zu 180 Sekunden vor einer Hypoxämie auf[56]. Eine alveoläre Hypoventilation kann sogar bei einer normalen Sauerstoffsättigung auftreten. Damit ist die Pulsoxymetrie kein adäquates Instrument um eine gestörte Ventilation früh festzustellen[22]. Die Überwachung der Oxygenierung mittels Pulsoxymetrie ist keine Substitution für eine Überwachung der Ventilation[16, 17]. Dieser Grundsatz nimmt an Bedeutung zu, je tiefer die Sedierung ist[57].

3.7. Klinisch visuell

Blutdruckmessung und Pulsoxymetrie können eine klinische Überwachung des Patienten nicht ersetzen, sondern nur als zusätzliches Hilfsmittel fungieren[16].

Allerdings bleiben die meisten Apnoe-Episoden oder Hypoventilationen auch durch eine zusätzliche klinische visuelle Kontrolle unentdeckt. Dies gilt insbesondere für lange Untersuchungen[22]. Weder die klinische Überwachung noch die Pulsoxymetrie ermöglichen ein frühes Erkennen einer Hypoventilation, Apnoe und Hyperkapnie oder deren Folgeerscheinungen, wie zum Beispiel Azidose, Katecholaminausschüttung und gesteigerte myokardiale Erregbarkeit mit Arrhythmien[21].

3.8. Kapnographie

3.8.1. Geschichte

Die Kapnographie ist eine nichtinvasive Echtzeitmessung der Respiration und beruht auf der Messung des CO₂-Gehaltes der Ausatemluft. CO₂ wird in allen Zellen produziert, von dort zum Herzen transportiert und über die Lunge ausgeatmet. Dementsprechend steht das end-tidale CO₂ (etCO₂) in Abhängigkeit von Metabolismus, Zirkulation und Ventilation[58]. Alle Messprinzipien der Kapnographie beruhen auf der Entdeckung von Karl Luft im Jahre 1943. Er fand heraus, dass Kohlenstoffdioxidmoleküle spezifische Wellenlängen des Ultrarotlichts absorbieren und dementsprechend die relative Konzentration an CO₂ wiedergeben können[59]. Die klinische Anwendung wurde in den 1970er Jahren von Smallhout und Kalenda erstmals getestet[60].

3.8.2. Allgemein

Die Kapnometrie misst das ausgeatmete CO₂ und gibt den Wert numerisch in Millimeter-Quecksilbersäule (mmHg) an. Die Kapnographie stellt die ausgeatmeten CO₂-Werte über die Zeit dar. Die daraus resultierende Kurve ist das Kapnogramm. Das etCO₂ entspricht dem CO₂-Gehalt am Ende der Expiration. Es ist der Wert der maximalen Konzentration von ausgeatmetem CO₂.

Es existieren verschiedene Methoden CO₂ zu messen, wobei die gängigste Methode in der Medizin die Infrarot (IR) Spektroskopie ist[61]. CO₂, weitere Gase der Ausatemluft und Wasserdampf absorbieren IR-Licht. Der Wasserdampf kann von der Atemprobe entfernt werden und der Sensor filtert das Licht so, dass nur

die Bandbreite des CO₂ spezifischen Lichtes absorbiert wird. Dies wird dann mit einer bekannten CO₂-Konzentration verglichen und der Partialdruck des etCO₂ somit ermittelt[61-64].

Es gibt zwei Arten von CO₂-Sensor Messungen, das Hauptstrom- und das Nebenstromverfahren. Bei der Hauptstrommessung wird das gesamte Gasmisch durch einen Filter geleitet, der sich direkt zwischen Tubus und Beatmungsmaschine befindet. Das ermöglicht eine schnelle und direkte Messung. Die Nachteile sind, dass externe Sensoren leicht beschädigt werden und nicht intubierte Patienten so technisch kaum praktikabel zu überwachen sind. Im Nebenstromverfahren wird nur eine Probe des Atemgases durch einen Sensor im Gerät geleitet. Diese Methode ist praktikabel für intubierte und nicht intubierte Patienten. Bei diesem Verfahren benötigt man noch einen externen Filter, der Flüssigkeiten und Sekrete vom Sensor fernhält sowie eine größere Probe des Atemgases. Dies kann bei Säuglingen ein Problem darstellen[61, 63-65].

Ein neueres Verfahren der Nebenstrommethode ist die Microstream Technologie (Molecular Correlation Spectroscopy MCS), die seit 1997 angewandt wird. Bei der MCS ist die infrarote Emission exakt auf das Absorptionsspektrum von CO₂ abgestimmt (**Abbildung 1**). Da es so spezifisch misst, braucht dieses Verfahren keine Algorithmen im Monitor um Korrekturen für zusätzlich vorhandene Gase durchzuführen. Die CO₂-Kurve wird isoliert und Störanfälligkeiten sonstiger Gase (z.B. Inhalationsanästhetika) werden ausgeschaltet. Zusätzlich benötigt die MCS nur eine sehr geringe Atemprobe[63, 65].

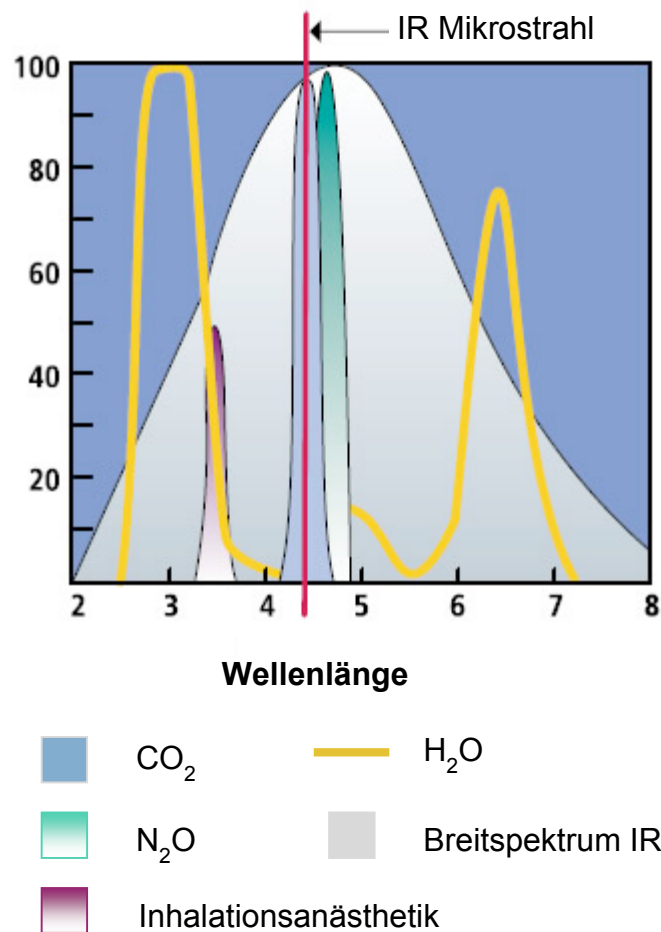


Abbildung 1: Molecular Correlation Spectroscopy (MCS™)[65]

Somit ermöglicht die Kapnographie spezifische Atemmuster zu beurteilen. Diese können analysiert werden und Informationen über den aktuellen Ventilationszustand des Patienten liefern. Falls eine Veränderung des Normalzustandes vorliegt, kann der Untersucher schneller eingreifen und erlangt sofortige Rückmeldung, ob die Intervention wirkungsvoll ist. Die Normalisierung der Atemkurve geht der Wiederherstellung einer guten Sauerstoffsättigung meist voraus. Somit ist eine schnellere Einleitung der nötigen Interventionen bis zum Wiedererlangen einer geregelten Atmung möglich. Heutzutage ist es machbar, mit einem einfach zu bedienenden und leichten Gerät eine akkurate Echtzeitkurve der Ventilation darzustellen[66, 67].

3.8.3. Kapnographie in der gastrointestinalen Endoskopie

Viele sedierungsbedingte Komplikationen können vermieden werden, wenn unerwünschten Nebenwirkungen der Sedativa frühzeitig erkannt und somit

zeitnah behandelt werden, idealerweise bevor sich eine Hypoxämie entwickelt oder schwerwiegende Zwischenfälle auftreten. Die Hypoxämie ist ein Hauptgrund für unerwünschte Zwischenfälle während der Sedierung. Die Morbidität in Zusammenhang mit einer Sedierung beruht häufig auf medikamenteninduzierten respiratorischen Problemen und Atemwegsobstruktionen[7, 8]. In der Pädiatrie gibt es Hinweise, dass eine Hypoxie infolge einer verringerten Respiration ein Hauptgrund für Tod oder Beinahe-Schäden darstellt[68, 69].

Die klinische Observation und Auskultation ist aber nicht immer kontinuierlich möglich und sehr personalintensiv. Die Beschaffenheit des Untersuchungsraums mit abgedunkeltem Licht, technischen Gerätschaften und bisweilen Platzmangel schränken die genaue Observation ein. Automatisiertes Monitoring der Ventilation kann das Risiko während moderater und tiefer Sedierung reduzieren[17].

Die Kapnographie ist nicht obligat in der gastrointestinalen Endoskopie. Die Anwendung kann aber im Vergleich zur Pulsoxymetrie und visueller Einschätzung zu einer frühzeitigeren Detektion von Apnoe und Hypoventilation verwendet werden [13, 16, 70-73]. Studien zeigen, dass einer Hypoxämie häufig eine Apnoe und/oder Hypoventilation mit einem zeitlichen Abstand von bis zu 2 Minuten vorausgehen[22, 74]. Diese Auffälligkeiten werden früher und öfter durch eine zusätzliche Kapnographie entdeckt[75]. Vargo et al. kam bei einer prospektiven Studie zu der Erkenntnis, dass doppelt so viele Apnoe Ereignisse durch die Kapnographie entdeckt werden als durch Pulsoxymetrie und klinische Beobachtung[22]. Ähnliche Resultate zeigte eine pädiatrische Studie von Anderson et al. Dort wurde keine der Apnoe Episoden in der Endoskopie durch alleinige Pulsoxymetrie und klinische Beobachtung festgestellt[71]. Diese Studien legen nahe, dass eine Echtzeitaufzeichnung der Ventilation durch Kapnographie als ein Frühwarnsystem beim sedierten, nicht intubierten Patienten der gastrointestinalen Endoskopie dienen kann[22, 27, 70]. Lightdale et al. konnte zeigen, dass die Integration der Kapnographie bei Kindern in der gastrointestinalen Endoskopie zu signifikant weniger Hypoxämien führt als in der Kontrollgruppe [76]. Eine randomisierte, kontrollierte Studie von Qadeer et al.

untersuchte, ob es durch die frühere Detektion einer Hypoventilation und Apnoe zu einem signifikanten Unterschied in den hypoxischen Ereignissen kommt. Dies wurde bei endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographien (ERCP) und endoskopischen Ultraschall Untersuchungen (EUS) bei Erwachsenen, die als Sedierungsschema Benzodiazepine und Opiate erhielten, getestet. Es zeigte sich, dass es auch hier zu signifikant weniger Hypoxämien und zusätzlichem Sauerstoffbedarf kam. Dies ist am ehesten auf die frühere Erkennung einer abnormalen Ventilation und einer schnelleren Intervention zurückzuführen [77].

II. FRAGESTELLUNG

Die Sedierung während der Endoskopie erhöht die Patientenzufriedenheit und Akzeptanz der Untersuchung[9]. Propofol wird wegen seiner hervorragenden pharmakokinetischen Eigenschaften seit Jahren zunehmend verwendet[30, 31] und in den aktuellen Leitlinien zur Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie empfohlen[13, 16]. Allerdings können abhängig von der Dosis und der individuellen Patiententoleranz verschiedene Sedierungstiefen durchlaufen werden und dementsprechend Nebenwirkungen wie hämodynamische Instabilität, Atemwegsobstruktion, Aspiration oder respiratorische Kompromittierung auftreten[13, 23, 78]. Die Prävention und frühe Detektion dieser Nebenwirkungen steht zur Gewährleistung der Patientensicherheit im Vordergrund. Trotz der klinischen und elektronischen Überwachung des Patienten bleiben die meisten Episoden einer Hypoventilation oder Apnoe unerkannt[22, 71, 74, 79]. Die zusätzliche Verwendung einer Kapnographie erlaubt eine direkte Überwachung der Ventilation und die Möglichkeit einer schnelleren Intervention beim Auftreten einer Hypoventilation/Apnoe. Allerdings wird diese Form der Überwachung nicht standardmäßig in der Endoskopie bei einer moderaten Sedierung verwendet. Zwei Studien an Kindern und Erwachsenen haben bereits gezeigt, dass die Inzidenz einer Hypoxämie während einer Sedierung reduziert werden kann[76, 77]. Diese Untersuchungen wurden allerdings in spezialisierten Zentren für ausgewählte Indikationen durchgeführt. Bislang existieren keine Daten, ob eine zusätzliche kapnographische Überwachung während einer Propofolsedierung bei einer gängigen endoskopischen Untersuchung die Rate an Hypoxämien reduzieren kann.

Unsere Hypothese ist, dass eine zusätzliche Kapnographie zu einer früheren Detektion respiratorischer Probleme führt. Dies erlaubt eine schnellere Intervention. Dadurch kann das Auftreten von Hypoxämien reduziert werden.

Die Fragestellung dieser randomisierten, kontrollierten Studie ist, ob eine frühe Intervention, basierend auf einer zusätzlichen kapnographischen Überwachung, als Zusatz zur Standardüberwachung, die Inzidenz einer Hypoxämie während einer Propofolsedierung bei der Koloskopie reduzieren kann.

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Materialien

1.1. Monitor

Ein Monitor der Firma Dräger (Drägerwerk AG & Co., Lübeck, Germany) wurde für die Überwachung der Patienten während der Untersuchungen verwendet. Daran wurden die Blutdruckmanschette, das Pulsoxymeter und bei Bedarf die EKG-Kabel angeschlossen.

1.2. Blutdruckmanschette

Während der Sedierung wurde eine Blutdruckmanschette (Drägerwerk AG & Co., Lübeck, Germany) bei jedem Patienten am Oberarm angelegt und in dreiminütigen Intervallen der Blutdruck automatisch und nichtinvasiv gemessen.

1.3. Pulsoxymeter

Während der Sedierung wurde ein Pulsoxymeter (bluepoint medical GmbH & Co. KG, Selmsdorf, Germany) bei jedem Patienten an einem Finger angelegt, um die periphere arterielle Sauerstoffsättigung und die Pulsfrequenz zu bestimmen.

1.4. EKG

Im Falle einer kardialen Komorbidität wurde ein 3-Kanal EKG abgeleitet. Am Monitor wurde die Ableitung II als Standard gewählt.

1.5. Kapnograph

Als Kapnograph wurde der Capnostream 20 (Oridion Medical, Needham, MA) mit entsprechendem Zubehör inklusive Pulsoxymetrie und Smart-Capno-Linie, Oridion Medical (**Abbildung 2**) verwendet.



Abbildung 2: Kommerziell erhältlicher Kapnograph der Firma Oridion

Die Kapnographie stellt durch Höhe und Rhythmus der Kurve eine Echtzeitdarstellung der Ventilation dar. Während der Inspiration enthalten die Atemproben bei zusätzlicher Sauerstoffgabe kein CO₂. Beim Ausatmen sind die Proben mit einem repräsentativen Anteil der alveolären CO₂-Konzentration sowie einem kleinen Teil des physiologischen Totraumvolumens angereichert. Wenn es zu einer alveolären Hypoventilation kommt, enthalten die expiratorischen Atemproben weniger bis gar kein CO₂. Über die Smart-Capno-Linie (**Abbildung 3**) ist eine simultane Sauerstoffzufuhr und Absaugung zur Messung des expiratorischen CO₂-Gehaltes im Nebenstromverfahren auch bei Atmung über den Mund möglich.

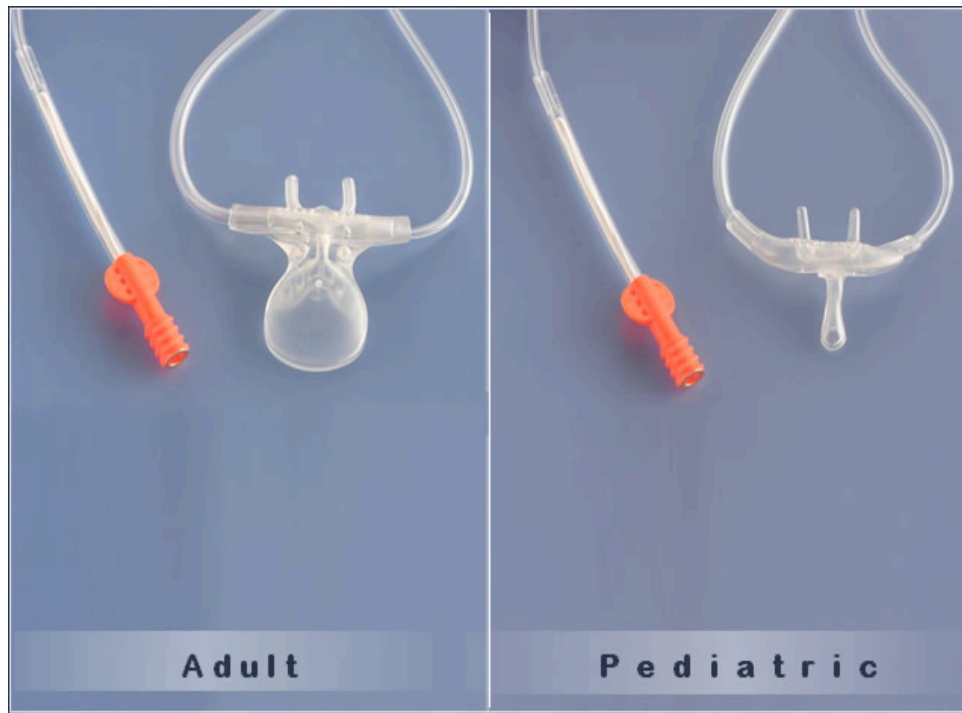


Abbildung 3: Smart-Capno-Linie; Mundstück für die untere gastrointestinale Endoskopie

Am Monitor wurde die CO_2 -Kurve graphisch dargestellt sowie die daraus resultierende Atemfrequenz angegeben. Zudem war der endtidale CO_2 -Druck numerisch in mmHg angegeben. Die Sauerstoffsättigung wurde durch die integrierte Pulsoxymetrie (Nellcor, Covidien, Boulder, CO) über einen Fingerclip abgeleitet.



Abbildung 4: Smart-Capno-Line angeschlossen am Patienten und am Kapnograph der Firma Oridion

Die Daten wurden synchron zur Echtzeitdarstellung über einen USB-Stick aufgezeichnet und zeitnah in einer Excel-Tabelle (Excel 2010, Version 14.0, Microsoft Windows, Redmond, WA) übertragen.

1.6. Endoskop

Für die Endoskopie wurden flexible Endoskope der Firmen Olympus (Olympus Cooperation, Tokyo, Japan) und Karl-Storz (Karl Storz, Tuttlingen, Germany) eingesetzt.

2. Methoden

2.1. Studienpopulation

Der Patienteneinschluss begann im Februar 2010 und war im Januar 2011 abgeschlossen. Alle Patienten, 18 Jahre oder älter, die eine diagnostische oder therapeutische Koloskopie im stationären oder ambulanten Bereich durchführen ließen und den Wunsch zu einer Sedierung hatten, waren für die prospektive Studie zugelassen. Folgende gastroenterologische Studienzentren schlossen Patienten ein: Endoskopie der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Knappschafts Krankenhaus, Ruhr Universität Bochum und Fachbereich Gastroenterologie, Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden. Ausschlusskriterien waren wie folgt festgelegt: Fehlendes Einverständnis des Patienten, ASA Klasse IV und V, bekannte Schwangerschaft, Unverträglichkeit/Kontraindikationen gegenüber Propofol, präexistente Hypotension (Blutdruck systolisch <90mmHg), Bradykardie (Herzfrequenz <50/min) und/oder Hypoxie (SaO_2 <90%) sowie vorbestehender Sauerstoffbedarf. Die Studienkoordinatoren waren verantwortlich, jedem Patienten die Studie zu erklären und die Unterschrift zum Einverständnis zu erlangen bevor studienspezifische Handlungen durchgeführt wurden. Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und sich einverstanden erklärten an der Studie teilzunehmen, wurden anhand ihrer Initialen, ihres Geburtsdatums und einer zugeteilten „Subject Identification Number“ identifiziert. Der erste Patient erhielt die Nummer 01, nachfolgende Patienten wurden in aufsteigender Reihenfolge nummeriert. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki sowie nach den Regeln für Good Clinical Practice und den entsprechenden Regularien durchgeführt und erhielt vor Beginn die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission.

2.2. Patientenbezogene und prozedurale Charakteristika

Folgende Patienteneigenschaften wurde erhoben: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Schlafapnoe, Alkoholabusus, Nikotinabusus, Mallampati Einteilung, ASA-Klassifikation, vorausgehende Probleme bei einer Endoskopie, Dauertherapie mit Sedativa, Psychopharmaka und Narkotika sowie vorbekannte

Grunderkrankung des Herzens, der Lunge, der Niere und der Leber. Die Verfahrensvariablen beinhalteten folgende Parameter: ambulante vs. stationäre Patienten, Ausgangswert der Sauerstoffsättigung mit 2l/min Sauerstoff, Herzfrequenz und systolischer Blutdruck sowie die Indikation für die Koloskopie, die Gesamtdosis der verwendeten Medikation und die Dauer der Koloskopie definiert als das Zeitintervall vom Einführen des Endoskops bis zum Untersuchungsende. Es wurde für jeden Studienpatienten ein Studienprotokoll geführt.

2.3. Studiendesign

Diese Studie war eine kontrollierte, randomisierte, multizentrische, prospektive und einfach verblindete Studie. Sie war ausgelegt festzustellen, ob die zusätzliche kapnographische Überwachung der Ventilation während einer Koloskopie mit Propofolsedierung zu einer Reduzierung von Hypoxämien führt. Die Patienten wurden der Randomisierung entsprechend in die Interventions- oder Kontrollgruppe zugeteilt. Bei der Interventionsgruppe war das Kapnogramm frei sichtbar, während bei der Kontrollgruppe nur eine geblendete Aufzeichnung nach Abdecken des Displays stattfand, sodass nur Uhrzeit, Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz sichtbar waren.

Der primäre Endpunkt war die Rate an Hypoxämien, definiert als Abfall der Sauerstoffsättigung um $\geq 5\%$ des Ausgangswertes oder auf $< 90\%$, im Vergleich zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe. Sekundäre Endpunkte beinhalteten schwere Hypoxämien (Sauerstoffsättigung $< 90\%$), sehr schwere Hypoxämien (Sauerstoffsättigung $< 85\%$), erhöhter Sauerstoffbedarf, assistierte Beatmung, die Rate an weiteren sedierungsbedingten Komplikationen wie Apnoe > 15 Sekunden, alterierte Atmung, Bradykardie und/oder Hypotonie, die Patientenzufriedenheit und Patientenkooperation bewertet durch den Patienten und die Endoskopiepflege sowie die Zeit bis zur Verlegung aus dem Überwachungsraum.

Das Kapnographiegerät sowie das nötige Zubehör wurde von der Firma Oridion zur Verfügung gestellt. Oridion hatte keinen Einfluss auf das Studiendesign, die Datenerhebung und -auswertung.

2.4. Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte anhand einer vorgefertigten Liste. Die Liste wurde am Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie von Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil unter Verwendung der Software Sample Size Version 2.0 erstellt. Es erfolgte eine Blockrandomisierung mit a priori vordefinierter Blocklänge. Die Blocklänge wurde den Untersuchern (Prüfärzten) sowie den teilnehmenden Patienten nicht bekanntgegeben. Die Randomisierungsliste war verdeckt und wurde vom Studienbeobachter oder einer unabhängigen Person erst nach Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend aufgedeckt, ohne die darauf folgende Einteilung zu sehen.

2.5. Fallzahlplanung

Zur Fallzahlplanung wurde die Software nQuery Advisor version 7.0 (Statistical Solutions, Cork, Ireland) verwendet. Die Fallzahlplanung erfolgte hinsichtlich des primären Endpunktes, d.h. Rate an Hypoxämien, definiert als Abfall der Sauerstoffsättigung um $\geq 5\%$ oder $< 90\%$, je Patient. Eine Fallzahl von 380 Patienten in jeder Gruppe hat eine Power von 80%, um eine Reduktion der Rate an Hypoxämien von 12% auf 6% durch die Anwendung der Kapnographie (Exakter Test nach Fisher) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% nachzuweisen. Damit ergibt sich eine Gesamtfallzahl von 760 Patienten. Es wurde eine Schätzung von 12% gewählt, da der Anteil von Endoskopiepatienten, die eine Hypoxämie während einer Sedierung mit Propofol entwickeln zwischen 7-16% angegeben wird[9].

2.6. Studienablauf

2.6.1. Überwachung

Bei der Interventionsgruppe war es die Aufgabe des Studienbeobachters das Kapnogramm zu beobachten und zu interpretieren, um bei respiratorischen Auffälligkeiten dies dem Endoskopierteam mitzuteilen und die Intervention einzuleiten. Zu interventionsbedürftigen respiratorischen Abnormalitäten zählten eine Apnoe, definiert als eine Nulllinie für 15 Sekunden oder eine alterierte Atmung, definiert als eine $\geq 50\%$ Reduktion der Ausgangsamplitude für 15 s (**Abbildung 5** und **Abbildung 6**).



Abbildung 5: Typische Kurve bei unbeeinträchtiger Spontanatmung



Abbildung 6: Kurve bei einer beginnenden Apnoe

Vor der Einleitung einer Intervention wurden die Messdaten auf ihre Glaubwürdigkeit geprüft. Bei der Feststellung einer Apnoe oder alterierten Atmung wurde eine Intervention eingeleitet.

Alle Patienten wurden, wie in den Leitlinien zur Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie empfohlen überwacht. Die Ausgangswerte der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung) wurden von allen

Patienten vor der Sedierung gemessen und mit Uhrzeit notiert. Während der Untersuchung gab es eine kontinuierliche Messung der Herzfrequenz und der Sauerstoffsättigung anhand von zwei Pulsoxymetriegeräten. Eine Pulsoxymetrie war mit dem Kapnograph verbunden und lieferte die Daten für das Studienprotokoll bei beiden Gruppen. Das zweite war mit dem Überwachungsmonitor konnektiert und erbrachte die Daten für das Sedierungsprotokoll. Eine Hypoxämie wurde nur dann gewertet, wenn beide Pulsoxymeter den gleichen Trend aufzeigten. Gleiches galt für die Herzfrequenz. Ein separates Überwachungsprotokoll wurde geführt. In diesem wurden die Werte in regulären Abständen notiert. Über die SmartCapnoLine erfolgte die Gabe von 2l/min Sauerstoff in beiden Studiengruppen. Thorakale und abdominelle Atemexkursionen wurden zudem klinisch durch Inspektion und Palpation soweit möglich kontrolliert.

2.6.2. Sedierung

Alle Patienten in der Studie hatten vor der Untersuchung den Wunsch für eine Sedierung geäußert. Die Sedierung erfolgte mittels intermittierender Propofol Bolusgabe. Die Propofol Dosierung (Propofol 1%, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany) erfolgte über einen intravenösen Zugang und wurde bedarfsgerecht adaptiert an Gewicht, Alter und Komorbidität. Nachfolgende Boli von 10-20mg Propofol wurden zur Aufrechterhaltung der Sedierung abhängig von Patiententoleranz und Sedierungstiefe verabreicht.

2.6.3. Raumausstattung und Nachüberwachung

Bei jeder Koloskopie waren alle Utensilien zur Überwachung und Unterstützung der kardiopulmonalen Reanimation vorhanden. Notfallmedikamente, Beatmungsbeutel sowie der Reanimationswagen waren im Untersuchungsraum/Vorraum vorhanden und griffbereit. Ärzte sowie das Pflegepersonal beherrschten das gängige Notfallregime.

Die Überwachung der Patienten erfolgte über den gesamten Zeitraum der Untersuchung und darüber hinaus, bis alle Vitalparameter stabil waren und ein suffizienter Wachheitsgrad erreicht wurde. Danach erfolgte eine Überwachung in einem separaten Aufwachbereich. Von dort wurde der Patient verlegt oder

entlassen.

2.6.4. Koloskopie

Die Koloskopie wurde von geschultem Personal durchgeführt. Die Untersuchung wurde standardmäßig in Linksseitenlage begonnen. In München wurde der Patient zeitnah auf den Rücken gedreht, in Bochum und Wiesbaden in Linksseitenlage belassen. Nur bei untersuchungsbedingten Schwierigkeiten wurde von der Zentrumnorm abgewichen und dies im Protokoll vermerkt. Während der gesamten Untersuchung war ein Studienbeobachter anwesend, der ein Studienprotokoll führte und die Daten zeitnah festhielt.

2.7. Datensammlung und Erhebung

Vor Beginn der Untersuchung fand ein Uhrzeitabgleich der einzelnen Geräte (Kapnograph und Monitor) statt. Zudem erfolgte eine Geräteeinlaufzeit von 5-10 Minuten. Die Alarmparameter waren wie folgt festgelegt: Blutdruck systolisch von 90mmHg, Herzfrequenz bei 50 Schläge/Minute und Sauerstoffsättigung bei 90%. Die akustischen Alarme am Kapnographen waren ausgeschaltet, um bei der geblindeten Aufzeichnung keine Protokollverletzung zu begehen.

Auf dem Protokoll wurde das Untersuchungsdatum, der Untersucher und der zuständige Mitarbeiter für die Sedierung sowie ob der Patient ambulant oder stationär behandelt wurde notiert. Die Ausgangsparameter ohne Sedierung wurden mit Uhrzeit dokumentiert.

Wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren, und es keinen Grund für einen Ausschluss gab, wurde der Patient randomisiert und kam entweder in die Interventions- oder Kontrollgruppe. Dies geschah über die vorgefertigte Randomisierungsliste. Nach einer Kontrolle, ob die abgeleiteten Daten valide waren, wurde bei der Kontrollgruppe eine Blende über den Monitor montiert. Die USB-Datei wurde gestartet und die Aufzeichnung begonnen.

Während der Untersuchung wurde das Auftreten einer Hypoxämie, Bradykardie oder Hypotonie festgehalten. Es wurde die Startzeit erfasst und der niedrigste Wert bis zum Wiedererlangen der Normwerte notiert.

Die Identifikation einer Apnoe fand in der Kontrollgruppe durch alleinige

klinische Beobachtung statt, während bei der Interventionsgruppe die zusätzlich kapnographische Überwachung erfolgte. Als Apnoe galt eine Detektion von einem etCO_2 Wert von 0mmHg (Nulllinie von 15 Sekunden) und als alterierte Atmung wurde eine Abweichung von mehr als 50% vom Ausgangswert der etCO_2 Amplitude mit einem unregelmäßigen Atemmuster gewertet. Bei einer erfassten Apnoe oder alterierten Atmung wurde ein festgelegtes Interventionsschema eingeleitet und in unten stehender Reihenfolge begonnen: keine weitere Propofolgabe, Patientenstimulation und Überstrecken des Kopfes. Wenn diese Maßnahmen nicht ausreichten, konnte auf Anweisungen des Arztes die Sauerstoffzufuhr konsekutiv erhöht und weitere Atemhilfe geleistet werden. Bei fehlender suffizienter Spontanatmung wurde eine Maskenbeatmung begonnen und im Falle einer Intubation die Koloskopie abgebrochen.

Als Hypoxie galt ein Abfall der Ausgangssättigung von $\geq 5\%$ oder ein Abfall unter 90%. Ein Eingreifen aufgrund einer alleinigen Hypoxämie wurde vom Endoskopierteam bestimmt und mit einem chin-lift oder Esmarch Handgriff behoben. Wenn diese Maßnahmen nicht ausreichend waren, wurden weitere Interventionen, wie bei der Apnoe geschildert, eingeleitet.

Die Untersuchungszeit, Gesamtdosis an Sedativa und das Untersuchungsergebnis wurden nach Beendigung der Prozedur notiert. Das anwesende Endoskopie Fachpflegepersonal wurde nach Untersuchungsende um eine Beurteilung der Patientenkooperation auf einer numerischen Analogskala (NAS) gebeten. Nach Abklingen der Sedierung (erst nachdem der Patient aus dem Untersuchungsraum verlegt wurde) fand die Patientenbefragung statt. Die Patientenzufriedenheit wurde ebenfalls anhand einer NAS bewertet. Auf der Skala von 1 bis 10 entsprach 1 dem minimal und 10 der maximal zu erreichenden Punktzahl.

Die gesammelten Daten wurden zeitnah in eine Excel Tabelle übernommen.

2.8. Statistische Analyse

Nach Abschluss der Studie erfolgte eine statistische Auswertung hinsichtlich der primären und sekundären Endpunkte im Vergleich zwischen Studien- und Kontrollgruppe.

Alle Variablen wurden unter Verwendung deskriptiver statistischer Verfahren

analysiert. Die Analyse wurde bezüglich des primären Endpunktes unter Verwendung des χ^2 -Tests für zwei unabhängige Stichproben berechnet. Der statistische Test wurde zweiseitig durchgeführt und auf ein Signifikanzniveau von 5% bezogen. Eine deskriptive Statistik wurde für alle Variablen berechnet, um die Mittelwerte und die Standardabweichungen für alle kontinuierlichen Variablen und Häufigkeiten der kategorialen Variablen zu erlangen. Die p-Werte stammen jeweils aus dem T-Test, dem exakten Test nach Fisher oder des χ^2 -Tests. Die 95% Konfidenzintervalle (95% CIs) wurden errechnet mittels der Blyth-Still-Casella, durchgeführt in StatXact Version 5 (Cytel, Cambridge, MA).

Es wurde sowohl eine ITT (Intention-to-treat)- als auch eine PP (Per-Protocol)-Analyse durchgeführt. Die primäre Analyse bezog sich auf die ITT-Population. Ein two-tailed p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Für die Analysen wurden PASW Version 18.0 für Windows (SPSS, Chicago, IL), StatXact Version 5.0.3 und Microsoft EXCEL 2007 (Microsoft, Redmond, WA) verwendet.

In der ITT-Analyse trat eine Ungleichheit für Lungenerkrankung und Ausgangssauerstoffsättigung auf, sodass eine Multiple Regressionsanalyse durchgeführt wurde, um einen Einfluss auf die Resultate auszuschließen. Die oben erwähnten Parameter und die Gruppenverteilung wurden als eigenständige Variablen verwendet.

In einer weiteren Regressionsanalyse wurden alle Ausgangsparameter eingeschlossen, um deren unabhängigen Einfluss auf eine Hypoxämie festzustellen. Die multiplen Regressionsanalysen wurden vorwärts und rückwärts durchgeführt.

IV. ERGEBNISSE

1. Patienteneinschluss

1.1. Intention-to-treat-Analyse

Insgesamt wurden 869 Patienten auf einen möglichen Einschluss in die Studie geprüft. 109 Patienten wurden nicht randomisiert. Hiervon erfüllten 71 Patienten die vorgegebenen Einschlusskriterien nicht, 32 weitere Patienten lehnten eine Studienteilnahme ab, 6 Patienten konnten aus anderen Gründen nicht teilnehmen. Von den 760 randomisierten Patienten gab es bei 3 Patienten keine Daten, da diese das Einverständnis zur Studie nach der Randomisierung zurückgezogen hatten. Die Daten dieser Patienten wurden gelöscht und konnten für die Studiauswertung nicht verwendet werden. Somit wurden 757 Datensätze in der ITT-Analyse analysiert.

1.2. Per-Protocol-Analyse

Von den 757 Patienten, die in die ITT-Analyse eingeschlossen wurden, mussten 91 Patienten für die Per-Protocol-Analyse ausgeschlossen werden. 27 Patienten erhielten während der Untersuchung kein Propofol und 56 Patienten bekamen zusätzlich zu Propofol Midazolam. Drei Patienten hatten eine vorbestehende Bradykardie, zwei Patienten erhielten fälschlicherweise 4l O₂ und zwei weitere Personen wurden doppelt eingeschlossen. Für die PP-Analyse wurde jeweils nur die erste Untersuchung gewertet. Bei einem Patienten wurde bei einer Apnoe/alterierten Atmung nicht die entsprechende Intervention eingeleitet. Somit blieben 666 Patienten für die PP-Analyse (**Abbildung 7**).

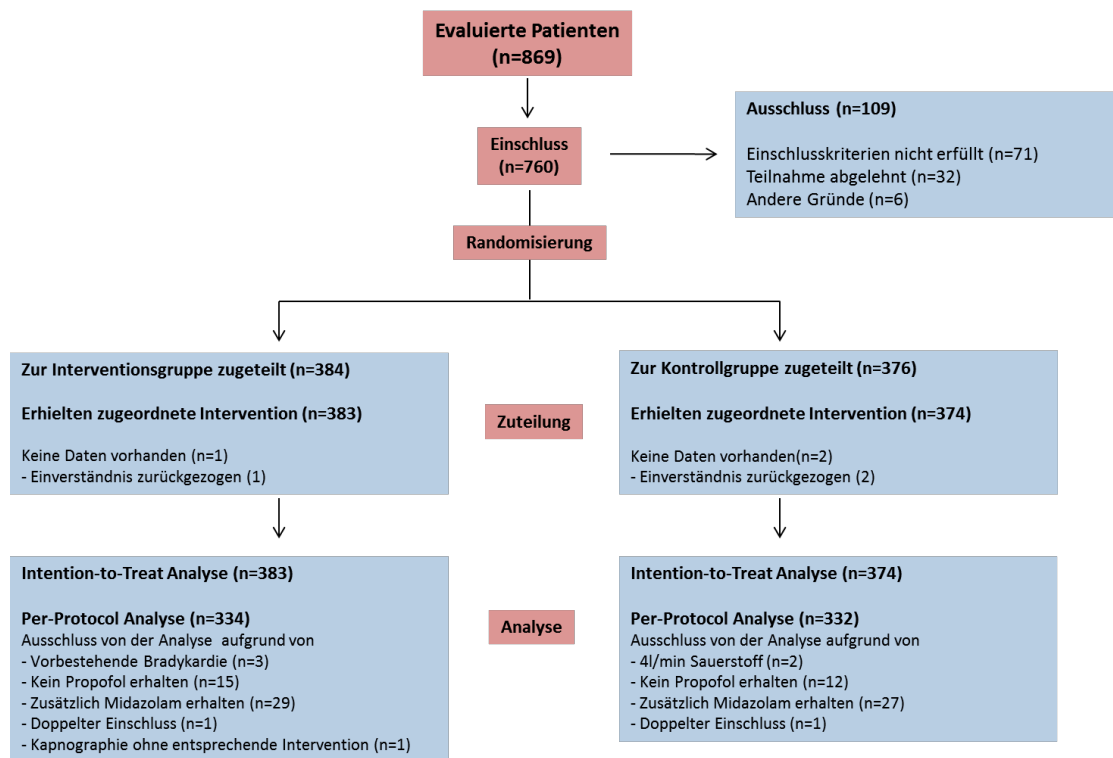


Abbildung 7: Flussdiagramm

2. Demographische Daten

Die demographischen Daten sowie die klinischen und prozeduralen Charakteristika waren bis auf zwei Ausnahmen gleichmäßig in beiden Gruppen verteilt (**Tabelle 4**).

Faktor	Interventionsgruppe (n=383)	Kontrollgruppe (n=374)	P-Wert
Alter (y), Mittelwert (SD)	58.0 (16.4) 381/383 (99.5%)	57.8 (16.6) 373/374 (99.7%)	0.854
Männliches Geschlecht	193 (50.4) 383/383 (100%)	204 (54.5) 374/374 (100%)	0.275
Body mass index (kg/m ²), Mittelwert (SD)	25.6 (4.6) 379/383	25.9 (5.3) 371/374	0.478
Raucher (aktuell, Ex-Raucher)	160 (41.8) 378/383 (98.7%)	179 (47.9) 367/374 (98.1%)	0.078

Chronischer Alkoholkonsum	30 (7.8) 380/383 (99.2%)	30 (8.0) 369/374 (98.7%)	1.000
Dauertherapie Narkotika/Sedative	38 (9.9) 377/383 (98.4%)	33 (8.8) 366/374 (97.9%)	0.708
Herzerkrankung	77 (20.1) 376/383 (98.2%)	76 (20.3) 369/374 (98.7%)	1.000
Lungenerkrankung	28 (7.3) 376/383 (98.2%)	47 (12.6) 369/374 (98.7%)	0.020
Nierenerkrankung	31 (8.1) 376/383 (98.2%)	35 (9.4) 369/374 (98.7%)	0.607
Lebererkrankung	36 (9.4) 376/383 (98.2%)	39 (10.4) 369/374 (98.7%)	0.715
Schlafapnoe	10 (2.6) 379/383 (99.0%)	17 (4.5) 369/374 (98.7%)	0.172
ASA class	375/383 (97.9%)	368/374 (98.4%)	0.976
1	117 (30.5)	113 (30.2)	
2	156 (40.7)	156 (41.7)	
3	102 (26.6)	99 (26.5)	
Mallampati	378/383 (98.7%)	370/374 (98.9%)	0.691
1	105 (27.5)	97 (25.9)	
2	128 (33.4)	132 (35.3)	
3	105 (27.5)	94 (25.1)	
4	40 (10.4)	47 (12.6)	
Probleme in der Vorgeschichte bei der Sedation/Endoskopie	5 (1.3) 380/383 (99.2%)	4 (1.1) 371/374 (99.2%)	1.000
Ambulante Patienten	168 (43.9%) 381/383 (99.5%)	149 (39.8%) 371/374 (99.2%)	0.301
Indikation	383/383 (100%)	374/374 (100%)	0.203
Vorsorge	72 (18.8)	51 (13.6)	
Nachsorge (Polypektomie/Karzinom)	32 (8.4)	25 (6.7)	
Gastrointestinale Blutung	87 (22.7)	99 (26.5)	
Stuhlnunregelmäßigkeiten / Bauchschmerzen	95 (24.8)	101 (27.0)	
Tumorverdacht	47 (12.3)	48 (12.8)	
Polypektomie	13 (3.4)	7 (1.9)	
Chronische entzündliche Darmerkrankung	25 (6.5)	22 (5.9)	
Andere	12 (3.2)	21 (5.6)	
Ausgangs-Sauerstoffsättigung (%), Mittelwert (SD)	98.8 (1.5) 383/383 (100%)	99.0 (1.4) 374/374 (100%)	0.046

Ausgangs-Herzfrequenz (Schläge/min), Mittelwert (SD)	77.2 (14.2) 383/383 (100%)	77.4 (14.5) 374/374 (100%)	0.823
Ausgangs-systolischer Blutdruck (mmHg), Mittelwert (SD)	149.7 (24.2) 383/383 (100%)	149.8 (25.7) 374/374 (100%)	0.981
Gesamtdosis Propofol (mg), Mittelwert (SD)	197.9 (137.4) 383/383 (100%)	197.3 (135.2) 374/374 (100%)	0.955
Untersuchungszeit (min), Mittelwert (SD)	35.9 (22.0) 382/383 (99.7%)	33.8 (20.6) 374/374 (100%)	0.172

Tabelle 4: Demographische, klinische und prozedurale Patientencharakteristika in der ITT-Analyse

Werte als n (%) dargestellt außer anderweitig angegeben. P-Werte korrespondieren zu dem entsprechenden T-Test, Fisher's-Exakt-Test und Pearson's X^2 Test. Die Zahlen in kursiv stellen den Anteil der Patienten dar, bei denen Daten in dieser Kategorie vorhanden waren.

Hinsichtlich der Verteilung der demographischen, klinischen und prozeduralen Daten gab es zwei Kategorien, deren Unterschiede signifikant waren. Die Häufigkeit von Lungenerkrankungen war in der Kontrollgruppe höher ($p=0,020$), jedoch war der Ausgangswert der Sauerstoffsättigung in der Interventionsgruppe niedriger ($p=0,046$). Um einen Einfluss auf die Resultate durch diese Faktoren auszuschließen, wurde eine Multiple Regressionsanalyse mit Lungenerkrankung, Ausgangssauerstoffsättigung und Gruppenverteilung als individuelle Variablen berechnet. Die Gruppeneinteilung (Regressionskoeffizient $\beta=-0,627$, $p<0,001$) sowie Ausgangssättigung ($\beta=-0,253$, $p<0,001$) waren signifikante Faktoren für das Auftreten einer Hypoxämie, während die Variable Lungenerkrankung ($\beta=0,194$, $p<0,449$) keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Hypoxämie hatte (**Tabelle 5**).

Variablen in der Gleichung	Regressionskoeffizient B	P Wert
Lungenerkrankung	0,194	0,449
SaO ₂ Basis	-0,253	<0,001
Gruppeneinteilung	-0,627	<0,001

Tabelle 5: Multiple Regressionsanalyse

3. Ergebnisse

3.1. Primärer Endpunkt ITT

Eine Hypoxämie wurde bei 149 (38,9%, 95% CI 34,0-44,0%) Patienten der Interventionsgruppe und 199 (53,2%, 95%CI 48,0-58,4%) Patienten der Kontrollgruppe festgestellt ($p < 0,001$), (**Abbildung 8**).

3.2. Sekundäre Endpunkte ITT

3.2.1. Schwere und sehr schwere Hypoxämien

Schwere Hypoxämien ($\text{SaO}_2 < 90\%$) traten bei 48 (12,5%, 95%CI 9.2-15.9%) und 74 (19,8%, 95%CI 15,8-23,8%) der Patienten in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe auf ($p = 0,008$). Eine sehr schwere Hypoxämie ($\text{SaO}_2 < 85\%$) wurde bei 14 (3,7%, 95%CI 1,8-5,5%) und 29 (7,8%, 95% CI 5,0-10,5%) der Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe festgestellt ($p=0,018$).

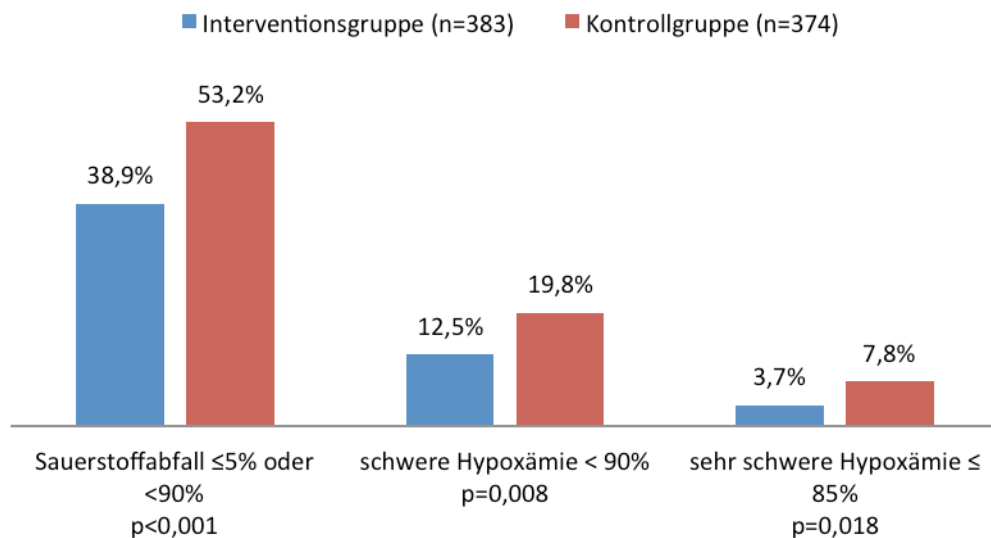


Abbildung 8: Hypoxämieraten in beiden Studiengruppen; ITT-Analyse

3.2.2. Apnoe

Apnoe und/oder alterierte Atmung wurden bei 217 (56,7%, 95% CI 51,6-61,7%) und 8 (2,1%, 95% CI 0,9-4,2%) der Patientin in der Interventions- bzw. der Kontrollgruppe erkannt. Dies ergibt einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$), (**Abbildung 9**). In der Interventionsgruppe wurde bei insgesamt 15 Patienten

fälschlicherweise 18 Episoden einer Apnoe oder alterierten Atmung angezeigt, obwohl keine Apnoe oder alterierte Atmung bestand. Bei fünf Patienten konnte sich dies auf ein technisches Problem zurückführen lassen. Bei vier Patienten war die Smart-Capno-Line verrutscht, bei einem Patienten war keine gute Passform zu erreichen. Bei den restlichen zehn Patienten konnte keine Ursache gefunden werden.

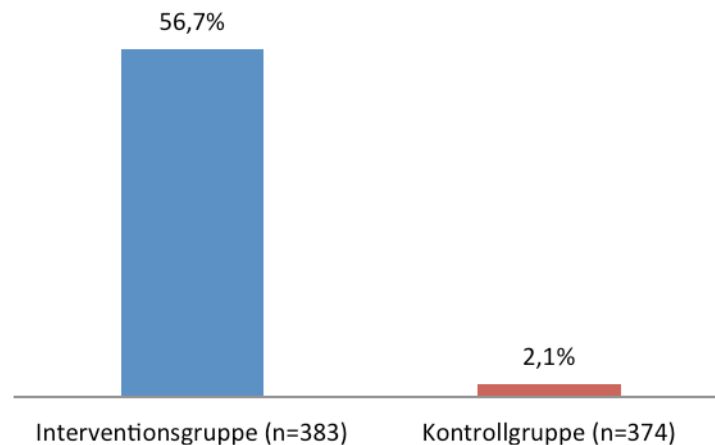


Abbildung 9: Detektion Apnoe/alterierte Atmung

3.2.3. Sauerstoffflussrate und assistierte Beatmung

Eine Erhöhung der Sauerstoffflussrate war bei 8,4% und 12,0% der Patienten in der Interventions- und Kontrollgruppe notwendig ($p=0,118$).

In der Kontrollgruppe kam es bei einem Patienten zu einer respiratorischen Insuffizienz, die mittels Maskenbeatmung überbrückt wurde. Bis zum Ende der Untersuchung kam es zu einer vollständigen Erholung des Patienten. Sonstige schwerwiegende Zwischenfälle wie Intubation, bleibende Schäden oder Tod traten nicht auf.

3.2.4. Bradykardie und Hypotonie

Eine Bradykardie trat bei 9,4% und 8,3% und eine Hypotonie bei 4,2% und 4,0% der Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe auf. Für beide Gruppen konnte kein Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer Bradykardie ($p=0,611$) oder Hypotonie ($p=1,000$) festgestellt werden.

3.2.5. Patientenkooperation und -zufriedenheit

Die Patientenkooperation, bewertet durch das Endoskopie Pflegepersonal anhand einer NAS von 1-10 nach der Untersuchung, war 8,2 (SD 1,8) und 8,3 (SD 1,6) in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe, $p=0,832$. Die Patientenzufriedenheit, auch anhand einer NAS bewertet, zeigte ähnliche Tendenzen mit 8,5 (SD 1,9) und 8,5 (SD 1,8) in den jeweiligen Gruppen ($p=0,948$).

3.2.6. Verlegung aus dem Untersuchungsraum

Eine zusätzliche Kapnographie hatte keinen Einfluss auf die Erholungszeit (berechnet vom Ende der Untersuchung bis zum Verlassen des Eingriffraums). In der Interventionsgruppe dauerte dies 4,5 min im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 4,7 min ($p=0,516$).

Faktor	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	P-Wert
	(n=383)	(n=374)	
Primärer Endpunkt			
Hypoxämie (Sauerstoffabfall von $\geq 5\%$ oder $< 90\%$)	149 (38.9) 383/383 100%	199 (53.2) 374/374 100%	<0.001
Sekundäre Endpunkte			
Detektion einer Apnoe oder alterierten Atmung	217 (56.7%) 383/383 100%	8 (2.1%) 374/374 100%	<0.001
schwere Hypoxämie $< 90\%$	48 (12.5%) 383/383 100%	74 (19.8%) 374/374 100%	0.008
sehr schwere Hypoxämie $< 85\%$	14 (3.7%) 383/383 100%	29 (7.8%) 374/374 100%	0.018
Erhöhung der Sauerstoffflussrate	32 (8.4%) 383/383 100%	45 (12.0%) 374/374 100%	0.118
Assistierte Beatmung	0 (0.0%) 383/383 100%	1 (0.3%) 374/374 100%	0.494
Bradykardie	36 (9.4%) 383/383 100%	31 (8.3%) 374/374 100%	0.611
Hypotonie	16 (4.2%) 383/383 100%	15 (4.0%) 374/374 100%	1.000

Patientenkooperation durch unabhängigen Beobachter bewertet (NAS, 1-10), Mittelwert (SD)	8.2 (1.8) 369/383 96.3%	8.3 (1.6) 366/374 97.9%	0.832
Patientenzufriedenheit (NAS, 1-10), Mittelwert (SD)	8.5 (1.9) 349/383 91.1%	8.5 (1.8) 351/374 93.9%	0.948
Verlegung aus Untersuchungsraum (min) Mittelwert (SD)	4.5 (2.1) 334/383 87.2%	4.7 (2.3) 322/374 (86.1%)	0.516

Tabelle 6: Ergebnisse primärer Endpunkt und sekundäre Endpunkte in der ITT-Analyse.

Werte als n (%) dargestellt, außer anderweitig angegeben. P-Werte korrespondieren zu den entsprechenden T-Test und Fisher's-Exakt-Test. Die Zahlen in kursiv stellen den Anteil der Patienten dar, bei denen Daten in dieser Kategorie vorhanden waren.

3.2.7. Zusammenhang Ventilation und Oxygenierung

In der Interventionsgruppe wurden 403 Hypoxämie-, 81 schwere Hypoxämie- und 22 sehr schwere Hypoxämie-Episoden registriert. In der Kontrollgruppe wurden 545 Hypoxämie-, 150 schwere Hypoxämie- und 54 sehr schwere Hypoxämie-Episoden festgestellt (**Abbildung 10**).

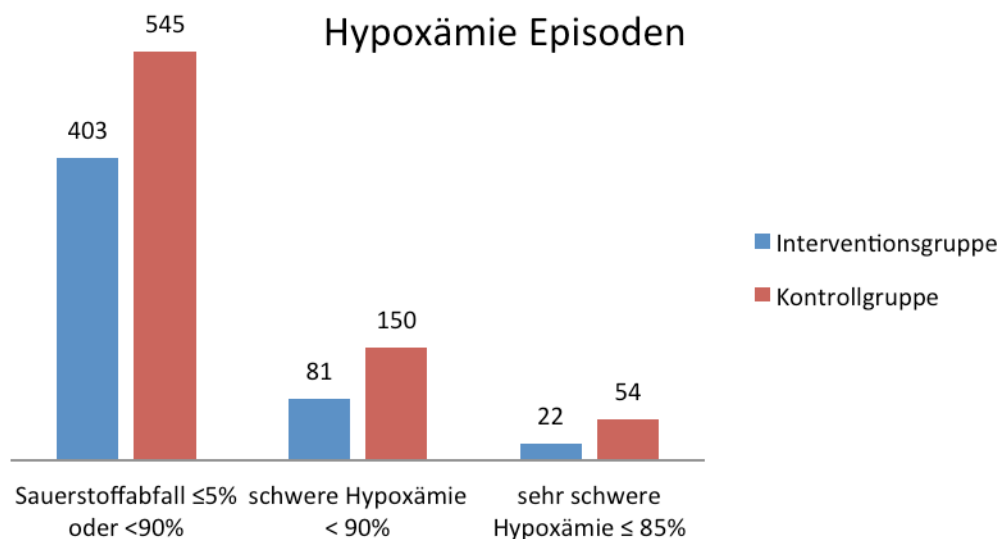


Abbildung 10: Hypoxämie Episoden in beiden Gruppen

Insgesamt wurden 634 Episoden einer Apnoe und/oder alterierten Atmung in der Interventionsgruppe entdeckt. 203 Hypoxämien (50,4%), 35 schwere Hypoxämien (43,2%) und 11 sehr schwere Hypoxämien (50,0%) traten ohne eine dokumentierte Apnoe oder alterierte Atmung auf.

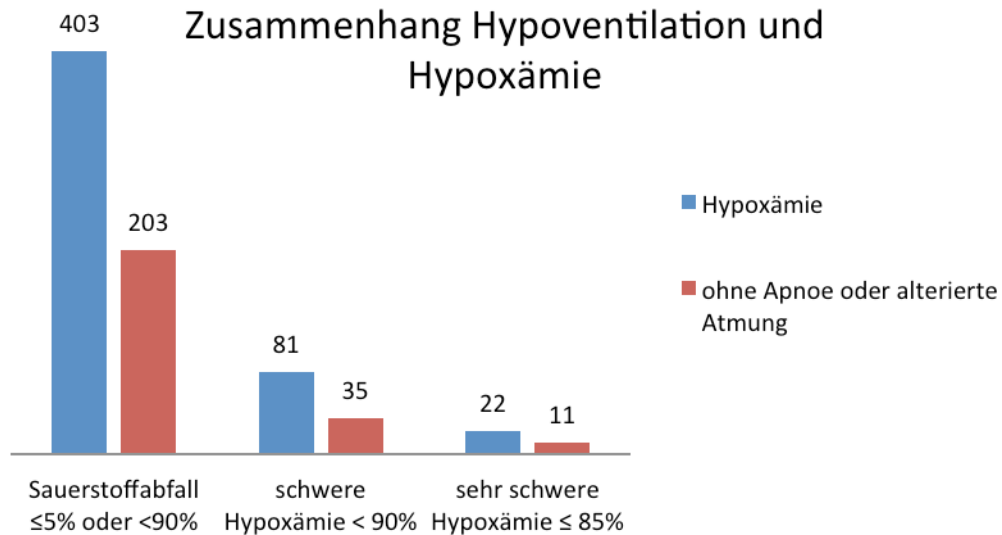


Abbildung 11: Zusammenhang Hypoventilation und Hypoxämie in der Interventionsgruppe

3.2.8. Zusammenhang Hypoxämie und Patientenmerkmale

Alle Ausgangsvariablen wurden mittels einer Multiregressionsanalyse untersucht. Es zeigte sich, dass Alter ($\beta=0,040$, $p<0,001$), BMI ($\beta=0,094$, $p<0,001$), Propofoldosis ($\beta=0,008$, $p<0,001$) und Einteilung in die Kontrollgruppe ($\beta=0,008$, $p<0,001$) eigenständige Risikofaktoren für das Auftreten einer Hypoxämie waren (**Tabelle 7**).

Variablen in der Gleichung	Regressionskoeffizient B	P Wert
Gruppeneinteilung	-0,612	0,001
Alter	0,040	<0,001
BMI	0,094	<0,001
Propofoldosis	0,008	<0,001

Tabelle 7: Risikofaktoren für eine Hypoxämie, Variablen berechnet anhand einer Multiplen Regression.

3.3. Per-Protocol

Die Resultate für die PP-Analyse zeigten bis auf zwei Ausnahmen keinen Unterschied zur ITT-Analyse. Beim Ausgangswert der Sauerstoffsättigung gab es keinen statistischen Unterschied in beiden Gruppen ($p=0,071$) zu verzeichnen.

Jedoch war die Rate an Rauchern in der Interventionsgruppe statistisch signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe bei einem p-Wert von 0,035.

V. DISKUSSION

1. Herleitung des Studienziels

Die Koloskopie ist eine weitverbreitete und häufige Untersuchung zur Vorsorge, Diagnostik und Therapie bei Dickdarmerkrankungen mit steigender Tendenz. Eine optimale Sedierung ist ausschlaggebend für die Patientenzufriedenheit sowie Akzeptanz und erlaubt oft erst die technisch einwandfreie Durchführung der Untersuchung[9]. Aufgrund der hervorragenden pharmakokinetischen Eigenschaften von Propofol findet es immer mehr Verwendung in der endoskopischen Sedierung[13, 23, 78]. Abhängig von der Propofoldosis und der individuellen Patiententoleranz können unterschiedliche Sedierungstiefen erreicht und mit entsprechenden Nebenwirkungen durchlaufen werden. Diese beinhalten u.a. hämodynamische Instabilität, Atemwegsobstruktion, Aspiration und Atemdepression/respiratorische Insuffizienz. Die Verwendung von Sedativa steht dem Problem der Sicherheit des Patienten während der Sedierung gegenüber. Die meisten Komplikationen in der Endoskopie sind sedierungsbedingter Natur[8]. Um die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten, ist eine optimale Überwachung des Patienten von höchster Bedeutung. Die meisten Apnoeepisoden bleiben jedoch durch die alleinige klinische Überwachung und Pulsoxymetrie unentdeckt[22]. Das Problem beruht darauf, dass die Pulsoxymetrie nur eine Aussage bezüglich des Oxygenierungszustandes des Patienten zulässt, jedoch keine Daten über den Ventilationsstatus liefert. Die Kapnographie erlaubt eine genauere Überwachung der Ventilation. Studien konnten bereits eine Reduktion der Hypoxämien durch zusätzliche Kapnographie bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Sedierung während ERCP und EUS zeigen[76, 77].

Ziel dieser randomisierten, klinischen Studie war es, herauszufinden ob eine frühere Intervention basierend auf einer zusätzlichen Kapnographie die Häufigkeit einer Hypoxämie während einer Propofolsedierung bei Koloskopien in einem erwachsenen Kollektiv reduzieren kann.

Die Koloskopie ist eine der am häufigsten durchgeführten invasiven

gastroenterologischen Untersuchungen. Die Ergebnisse dieser Studie hätten somit einen großen Einfluss auf die gesamte Gastroenterologie. Da tödliche Zwischenfälle und bleibende Schäden während der Propofol sedierung sehr selten sind, wurde ein Surrogatparameter für diese gewählt. Hypoxämie ist vergesellschaftet mit kardialer Ischämie[80-82] und eine Hypoxämie tritt häufig vor schwerwiegenden Zwischenfällen auf[68].

2. Primärer Endpunkt und Hypoxämien

Die Studie zeigt, dass eine frühe Detektion einer Hypoventilation und/oder Apnoe, anhand einer zusätzlichen Kapnographie, eine dementsprechend frühere Intervention erlaubt und somit die Anzahl der Hypoxämien signifikant reduzieren kann. Eine Hypoxämie wurde bei 149 (38,9%) Patienten der Interventionsgruppe und 199 (53,2%) Patienten der Kontrollgruppe festgestellt ($p < 0,001$).

Die Vorteile einer Kapnographie bestätigen sich ebenfalls für schwere und sehr schwere Hypoxämien ($p < 0,001$), wobei der positive Effekt der Kapnographie sogar noch ausgeprägter bei den sehr schweren Hypoxämien ($SpO_2 \leq 85\%$) ist. Hier konnte das Auftreten solcher Ereignisse sogar um die Hälfte reduziert werden im Vergleich zur Standardgruppe. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass je ausgeprägter die Hypoxämie desto wahrscheinlicher das primäre Vorhandensein einer Apnoe oder zumindest Hypoventilation ist. Die Hypoventilation kann durch die Kapnographie früher erkannt und effektiver behandelt werden und dadurch das Ausmaß der Hypoxämie minimieren.

Eine Multiple Regressionsanalyse ergab, dass eine Randomisierung in die Kontrollgruppe einen Risikofaktor für das Auftreten einer Hypoxämie darstellt, ebenso wie Alter, BMI und die Gesamtpropofoldosis. Dies konnte auch in einer ähnlichen Studie (Propofol Sedierung während Koloskopie) von Friedrich-Rust et al. gezeigt werden[83].

3. Zusammenhang Ventilation und Hypoxämie

In der Kontrollgruppe wurde durch die alleinige klinische Überwachung bei nur 2,1% der Patienten eine Apnoe oder alterierte Atmung festgestellt. In der Interventionsgruppe konnte bei 56,7% eine Störung der Ventilation erkannt und

dementsprechend behandelt werden ($p < 0,001$). Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Vargo et al. und weiteren Autoren, dass die alleinige klinische Observation kein adäquates Mittel zur Evaluation der Ventilation beim Patienten ist. Zudem geht eine alterierte Atmung und/oder Apnoe häufig einem hypoxischen Ereignis voraus[22, 73, 74, 76, 77, 79, 84, 85].

Obwohl die höhere Detektion einer Apnoe mittels Kapnographie in mehreren Studien bestätigt wird [84-86] konnte nicht in allen die Rate an Hypoxämien durch zusätzliche Kapnographie reduziert werden. Ein Grund dafür könnten die unterschiedlichen Definitionen einer Apnoe bzw. Hypoventilation abhängig vom Studiendesign sein. In der ColoCap-Studie wurde nicht nur eine Apnoe über einen bestimmten Zeitraum als interventionsbedürftiges Ereignis gewählt, sondern wie bereits beschrieben löste schon eine alterierte Atmung eine Intervention aus. Dadurch wurden geeignete Gegenmaßnahmen früher eingeleitet um eine Hypoxämie effektiver zu vermeiden.

Von den detektierten Apnoen bzw. alterierter Atmung in der Interventionsgruppe (56,7%) resultierten nur 38,9% in einer Hypoxämie. Auch in der Studie von Schlag et al. kam es nur bei einem geringen Anteil der Apnoe Episoden zu einer Hypoxämie[73]. Dies kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass nur ein Teil der Hypoventilationen zu einer Hypoxämie führen, insbesondere unter der Verwendung einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr während der Untersuchung. Diese wird von aktuellen Leitlinien empfohlen, kann jedoch durch die artifiziell erhöhte Sauerstoffsättigung eine Hypoventilation maskieren[41, 87]. Zudem misst die Pulsoxymetrie ausschließlich die Oxygenierung des Hämoglobins und liefert keine Aussage bezüglich des Ventilationszustandes[88].

Demgegenüber traten circa die Hälfte der Hypoxämien der Interventionsgruppe ohne eine vorausgehende Apnoe oder alterierte Atmung auf. Es besteht die Möglichkeit, dass dieser Unterschied auf eine subklinische Hypoventilation zurückzuführen ist. Ansonsten wären plausible weitere Faktoren für einen Abfall der Sauerstoffsättigung Aspiration, Husten oder hämodynamische Instabilität.

Falschpositive Alarme einer Apnoe wurden bei 15 Patienten, bei insgesamt 18

Episoden, gesehen. Dies ist ein vertretbarer Anteil in Zusammenschau der großen Patientenzahl und registrierten Ereignisse in dieser Studie. In der Studie von Klare et al. kam es vermehrt zu Apnoefehlmeldungen aufgrund von dislozierter Nasenbrille, Verlegung der Messgerätschaften mit Sekret und Interaktionen mit dem Endoskop [85]. Auch bei Qadeer et al. kam es mehrfach zu einer irrtümlichen Apnoemeldung mit Nulllinienkapnographie bei regulären Thorax Exkursionen[77]. Dies trat insbesondere bei Übergewicht des Patienten, beengtem oropharyngealem Bereich und größerem Endoskopdurchmesser auf. Es wurde vermutet, dass dies einer Behinderung des Luftstroms durch die beengten oropharyngealen Verhältnisse oder Flüssigkeitsverlegung im Schlauch zuzuschreiben ist. Die im Vergleich relativ geringen falschpositiven Alarme in der ColoCap-Studie sind womöglich darauf zurückzuführen, dass während der Koloskopie der Patientenkopf meist frei liegt und im oropharyngealen Bereich keine Manipulation erfolgt. Initial wird die Nasenbrille platziert und nur wenn indiziert Interventionsmanöver durchgeführt. Jede Manipulation oder Sekretbildung stellt eine mögliche Fehlerquelle dar.

4. Sekundäre Endpunkte

4.1. Vital Parameter

Das Auftreten einer Hypotonie und/oder Bradykardie ergab in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Dies war zu erwarten und erscheint stimmig, da die Gesamtpropofoldosis in beiden Gruppen ausgeglichen war.

4.2. Patienten- und Untersucherzufriedenheit, Patientenerholung

Für beide Gruppen wurde kein Unterschied in der Untersuchungszeit, Propofoldosis, Patientenkooperation, Patientenzufriedenheit und Zeit bis zum Verlassen des Untersuchungsraums festgestellt. Durch die kapnographische Überwachung konnte kein Propofol eingespart werden. Die Erholungszeit ist von der Sedierungstiefe und Dauer der Untersuchung abhängig und wurde nicht durch die Kapnographie beeinflusst. Ein Vorteil hinsichtlich ökonomischer Aspekte war nicht zu verzeichnen. Die durch die Kapnographie frühere Intervention wurde vom Patienten nicht als unangenehm empfunden. In einer Studie von Barnett et al. kam es zu einer erhöhten Patientenunzufriedenheit in

der Kapnographiegruppe während einer Koloskopie. Grund für die unterschiedlichen Resultate könnten die verschiedenen Sedierungsschemata der beiden Studien sein. In der ColoCap-Studie erfolgte eine Propofol Monosedierung während bei Barnett et al. eine Midazolam/Fentanyl Kombination verwendet wurde. Ansonsten wurde bei den meisten Studien, die sich mit einem ähnlichen Thema befasst haben, kein Unterschied in der Patientenzufriedenheit verzeichnet [73, 85, 89].

4.3. Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE)

In der Kontrollgruppe kam es bei einem Patienten zu einer respiratorischen Insuffizienz mit der Notwendigkeit einer Maskenbeatmung. Bis zum Ende der Untersuchung kam es zu einer vollständigen Erholung des Patienten. Andere schwerwiegende Zwischenfälle im Sinne von Intubation, Verlegung auf die Intensivstation oder Tod traten nicht auf. Somit konnte hier kein Unterschied zwischen den zwei Gruppen detektiert werden. Dies ist mit der geringen Rate an folgeschweren Komplikationen in der Koloskopie im Allgemeinen zu erklären[5-7]. Um hier einen signifikanten Unterschied zu erkennen, benötigt es immense Fallzahlen.

5. Vergleich mit der Literatur

Somit stellt sich die Frage, ob der Surrogatparameter Hypoxämie ausreicht, um einen klinischen Nutzen zu beweisen. Mit dieser Fragestellung hat sich Barnett et al. befasst. Hier wurden ambulante Patienten zur Koloskopie mit moderater Sedierung in zwei Gruppen aufgeteilt, eine mit Standardüberwachung und eine mit zusätzlicher Kapnographie. Postuliert wurde, ob die zusätzliche kapnographische Überwachung die USE und sedierungsabhängigen UE reduzieren kann. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, jedoch stiegen die Kosten pro Untersuchung durch das zusätzliche Monitoring an[90]. Obwohl 966 Patienten eingeschlossen wurden, ist es fraglich ob diese Zahl ausreicht um signifikante Unterschiede von USE aufzuzeigen. Auch in der ColoCap-Studie gab es ein großes Patientenkollektiv und nur einmalig war eine Maskenbeatmung nötig. Wie oben schon diskutiert, ist es fraglich ob diese Fallzahlen eine genaue Aussage zu schwerwiegenden Komplikationen und

Ereignissen liefern kann bei einer insgesamt sehr sicheren Untersuchung wie der Koloskopie.

Van Loon et al. konnte in einer Studie an gesunden Frauen, die eine Sedierung im Rahmen von gynäkologischen Eingriffen bekamen, keinen signifikanten Unterschied bezüglich auftretender Hypoxämien zwischen einer Standard- und zusätzlicher Kapnographie-Gruppe feststellen[91]. Ebenso konnte die Studie von Slagelse et al. keinen Vorteil für die Kapnographie während endoskopischen Eingriffen unter NAPS verzeichnen. In der Studie wurden zu über 90% ASA I und II Patienten eingeschlossen und komplikationswahrscheinlichere Patienten (hoher BMI, Mallampati >4) ausgeschlossen. Auch Mehta et al. konnte bei Routineuntersuchungen von ambulanten ASA I und II Patienten in moderater Sedierung während ÖGD und Koloskopie keinen signifikanten Unterschied beim Auftreten von Hypoxämien feststellen[86].

Was all diesen Studien anzumerken ist, dass vorwiegend gesunde (bis ASA II), ambulante Patienten mit Routineeingriffen eingeschlossen wurden. Da Routineeingriffe mit weniger Komplikationen vergesellschaftet sind, ist ein Rückschluss auf das gesamte Patientenspektrum und die unterschiedlichen Prozeduren nicht möglich. Die ColoCap-Studie konnte die Anzahl der Hypoxämien deutlich senken. Hier waren Patienten ASA I-III eingeschlossen, ambulante sowie stationäre. Allerdings wurden bereits Studien mit einem noch kränkeren Patientengut und komplikationsreicher Prozedur wie der ERCP durchgeführt. Interessanterweise wurde in der Studie von Klare et al. zwar eine Apnoe besser durch die Kapnographie detektiert jedoch konnte in der ITT-Analyse kein signifikanter Unterschied bezüglich der Hypoxämierate festgestellt werden. Die Autoren sehen dies jedoch auch in Zusammenhang mit den untersuchungsbedingten Umständen einer ERCP. Die Bauchlage, der orale Zugangsweg und damit beengten oropharyngealen Verhältnisse sowie Sekrete können Fehlmessungen und Artefakte der Kapnographie begünstigen und Interventionsmöglichkeiten erschweren. Dies darf dementsprechend nicht als Anlass genommen werden, dass kränkere Patienten nicht profitieren. In der PP-Analyse konnte diesbezüglich ein statisch errechneter Vorteil für die Kapnographiegruppe nachgewiesen werden. Somit sind die Fehllarme ein

Problem für den routinemäßigen Einsatz. Obwohl es in der ColoCap-Studie zu einem vertretbaren Anteil falschpositiver Meldungen kam ist dies nicht in allen Studien der Fall[85]. Nicht nur kann es dadurch zu unnötigen Interventionen und zusätzlichen Aufwand kommen sondern auch zu einer gewissen Alarmfahigkeit. Durch zu häufige Fehlermeldungen könnten unter Umständen valide Alarmer schlimmstenfalls ignoriert und notwendige Gegenmaßnahmen ausbleiben. Somit ist auch hier über einen Einsatz der Kapnographie nur unter Erfüllung gewisser Umgebungsvoraussetzungen praktikabel.

6. Limitationen

6.1. Verblindung

Aus organisatorischen Gründen waren weder die Patienten noch das medizinische Personal hinsichtlich der Gruppeneinteilung verblindet. Dadurch kann es zu einer Voreingenommenheit, insbesondere des medizinischen Personals, in der Einschätzung und Feststellung einer Apnoe kommen. Bei einem doppelblinden Studiendesign wie z.B. bei Qadeer et al. und Lightdale et al. ist ein Bias dieser Art unwahrscheinlicher[76, 77].

6.2. Tiefe der Sedierung

In der Studie wurde keine standardisierte Beurteilung der Sedierungstiefe mittels eines validierten Testverfahrens oder einer apparativen Überwachung mit einbezogen, sondern alleinig die Propofoldosis als Vergleichsparameter bezüglich der Sedierungstiefe verwendet. Ob immer eine moderate Sedierung erfolgte ist fraglich. Da anhand der Klinik, Untersuchung und des Patientenzustandes eine individuelle Dosisgabe erfolgte, ist von unterschiedlich tiefen Stadien auszugehen. Auch tiefere Sedierungsstadien können stattgefunden haben, da bei über der Hälfte der Patienten in der Interventionsgruppe eine alterierte Atmung oder Apnoe auftrat. Die Sedierungstiefen hätten in beiden Gruppen unterschiedlich sein können und somit das Auftreten einer Hypoxämie oder Apnoe möglicherweise beeinflusst. Die Gesamtpropofoldosis war jedoch in beiden Gruppen ausgeglichen. Dementsprechend ist nicht von einer großen Abweichung auszugehen.

6.3. Surrogatparameter

Die Hypoxämie wurde als ein Surrogatparameter für schwerwiegende Zwischenfälle genommen. In der Studie kam es bei keinem Patienten zu einem bleibenden Schaden. Die Morbidität und Mortalität ist bei einer Propofolsedierung in der Endoskopie insgesamt sehr gering[40]. Um eine Studie basierend auf Tod oder bleibende Schäden als primären Endpunkt durchzuführen, bräuchte es sehr große Fallzahlen und ist damit nicht praktikabel. Eine Hypoxämie gilt zwar als ein Indikator für schwerwiegende Komplikationen und konnte in dieser Studie durch das Verwenden einer Kapnographie signifikant gesenkt werden, allerdings ist die klinische Relevanz dadurch nicht bewiesen.

6.4. Demographische Daten

Zuletzt muss auch noch der unvorhergesehene Unterschied hinsichtlich der Patientenmerkmale betrachtet werden. In der ITT-Population kam es zu einem signifikanten Unterschied bei den pulmonalen Vorerkrankungen und der Ausgangssättigung. Um einen Einfluss der Lungenerkrankungen auf den primären Endpunkt auszuschließen, erfolgte eine Multiple Regressionsanalyse durch das Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie. Hier konnte ein Einfluss auf den primären Endpunkt ausgeschlossen werden. Hinsichtlich der Ausgangssauerstoffsättigung konnte dies statistisch jedoch nicht bestätigt werden. Allerdings war dieser Wert bei der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe niedriger und ist damit zum Nachteil für die Interventionsgruppe zu werten.

7. Schlussfolgerung

Die Kapnographie erlaubt eine Echtzeitdarstellung der Ventilation und kann als Frühwarnsystem für auftretende Hypoventilationen und Apnoen bei sedierten Patienten fungieren. Sie ist leicht anzuwenden, nichtinvasiv, ergibt gute und verständliche Ergebnisse die schnell zu erlernen und interpretieren sind und erlauben eine sofortige Kontrolle, ob eingeleitete Gegenmaßnahmen wirkungsvoll sind.

Die Studie zeigt, dass bei der Koloskopie von Erwachsenen mit Verwendung von Propofol bei dem zusätzlichen Einsatz einer Kapnographie signifikant weniger

Hypoxämien auftreten als bei der Standardüberwachung. Bislang konnte jedoch keine Studie einen klinischen Vorteil für den Patienten im Sinne einer Reduktion von Mortalität, Morbidität oder intensivmedizinischen Handlungen dokumentieren[92]. Es ist davon auszugehen, dass Patienten mit einer höheren ASA Einteilung von einer intensivierten Überwachung mittels Kapnographie profitieren. Demgegenüber steht allerdings die praktische Handhabung und Interventionsmöglichkeit. Da die Medizin mit allen Fortschritten und Innovationen ein sehr kostenintensives Unterfangen ist und die Ressourcen limitiert sind, ist eine Kosten-Nutzen Abwägung immer notwendig. Eine zusätzliche kapnographische Überwachung beinhaltet personellen, technischen und zeitlichen Mehraufwand. Wie oben erläutert, muss ein Gegenüberstellen zwischen unnötigem Mehraufwand und erhöhter Patientensicherheit erfolgen. Als allgemein geltender Standard, im Sinne eines großflächigen und routinierten Einsatzes wie bei der Pulsoxymetrie, ist die Kapnographie nicht geeignet. Dementsprechend raten die meisten aktuellen Leitlinien von einer Routineanwendung der Kapnographie während einer Sedierung in der Endoskopie zum jetzigen Zeitpunkt ab[23, 41]. Da jedoch Hypoxämien als Frühwarnsystem für folgeschwere Ereignisse gelten und diese, wie in der ColoCap-Studie und weiteren Studien, reduziert werden konnten ist die zusätzliche Kapnographie für bestimmte Prozeduren als sinnvoller Zusatz zu sehen. Folglich hat das Multisociety Sedation Curriculum für gastrointestinale Endoskopie die Kapnographie als eine wertvolle Ergänzung für pädiatrische und erwachsene Patienten bei prolongierten therapeutischen Prozeduren erachtet[93].

Abschließend bleibt, dass die Kapnographie ein sinnvoller Zusatz zur Prävention und früheren Detektion von respiratorischen Komplikationen sein kann. Die bereits bestehende Überwachung kann die Kapnographie nicht ersetzen, sondern stellt eine Ergänzung dieser dar. Das individuelle Risiko von Patient, Untersuchung sowie die spezifischen räumlichen und fachlichen Gegebenheiten müssen als Gesamtbild evaluiert und eine Entscheidung, ob eine Anwendung sinnvoll ist dementsprechend getroffen werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Koloskopie ist eine Standardprozedur zur Diagnostik und Therapie von Kolonerkrankungen[1]. Eine Sedierung ist zur Durchführung nicht nötig[11, 12], allerdings erhöht diese die Akzeptanz und Durchführbarkeit[9]. Hierfür wird zunehmend das kurzwirksame Hypnotikum Propofol aufgrund seiner positiven pharmakokinetischen Eigenschaften verwendet[30, 31]. Obwohl eine moderate Sedierung angestrebt wird, können tiefere Sedierungen durch eine einmalige Propofoldosis erreicht werden und zu respiratorischen Problemen wie Hypoventilation und Apnoe führen. Eine Überwachung ist für die Sicherheit des Patienten unerlässlich. Allerdings wird durch die alleinige klinische und pulsoxymetrische Überwachung nur ein Bruchteil der Apnoeepisoden festgestellt[22, 71]. Die Kapnographie erlaubt die gezielte Überwachung der Ventilation und konnte aufgrund der früheren Detektion von Hypoventilationen die Rate an Hypoxämien bereits in mehreren Studien verringern[76, 77, 79, 83].

Das Ziel dieser Studie war festzustellen, ob eine frühere Intervention basierend auf einer zusätzlichen Kapnographie die Häufigkeit einer Hypoxämie (definiert als ein Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung von mindestens 5% von der Ausgangssättigung oder unter 90%) während einer Propofolsedierung bei Koloskopien bei Erwachsenen reduzieren kann.

Die Koloskopie ist eine der am häufigsten durchgeführten gastroenterologischen invasiven Untersuchungen. Da die Morbidität und Mortalität bei Propofolsedierungen insgesamt sehr gering ist, wurde ein Surrogatparameter, die Hypoxämie, als primärer Endpunkt gewählt, da in Studien gezeigt wurde, dass diese mit kardialer Ischämie vergesellschaftet ist und häufig vor schwerwiegenden Zwischenfällen auftritt[68, 80-82].

Diese Studie war eine kontrollierte, randomisierte, multizentrische, prospektive und einfach blinde Studie. Die Patienten, ASA 1-3, wurden zufällig der Interventions- oder Kontrollgruppe zugeteilt. Die Kontrollgruppe erhielt eine Überwachung gemäß den aktuellen Leitlinien, die Interventionsgruppe wurde zusätzlich kapnographisch überwacht. Beide Gruppen wurden auf Hinweise für

eine Apnoe, alterierte Atmung und Hypoxämie überwacht und beim Anzeichen dieser ein Interventionsschema eingeleitet. Sekundäre Endpunkte beinhalteten die Inzidenz einer schweren Hypoxämie ($\text{SpO}_2 < 90\%$) und sehr schweren Hypoxämie ($\text{SpO}_2 \leq 85\%$) sowie Bradykardie, Hypotension, die Qualität der Untersuchung (Patientenzufriedenheit und Kooperation) und Zeit bis zur Verlegung aus dem Untersuchungsraum.

Für die Studie wurden 760 Patienten in drei deutschen Zentren randomisiert. Davon nahmen drei Patienten ihre Einverständniserklärung zurück, somit blieben 757 Patienten für die ITT-Analyse. 93 Patienten mussten aufgrund von Protokollverletzungen für die PP-Analyse ausgeschlossen werden. Die demographischen, klinischen und prozeduralen Daten waren bis auf zwei Ausnahmen ausgeglichen. Lungenerkrankungen traten häufiger in der Kontrollgruppe auf, wohingegen die Ausgangssauerstoffsättigung in der Interventionsgruppe etwas niedriger war. Anhand einer Multiplen Regressionsanalyse konnte ein Einfluss auf die Resultate aufgrund der pulmonalen Erkrankungen ausgeschlossen werden, jedoch blieb eine Signifikanz bezüglich der Ausgangssättigung bestehen, allerdings benachteiligte diese die Interventionsgruppe. Eine Begünstigung der Interventionsgruppe kann somit ausgeschlossen werden.

Es wurde ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) in der Rate an Hypoxämien festgestellt. Bei 149 Patienten (38,9%, 95% CI 34,0-44,0%) der Interventionsgruppe und 199 Patienten (53,2%, 95% CI 48,0-58,4%) der Kontrollgruppe trat mindestens eine Hypoxämie auf. Ein solcher Vorteil für die Interventionsgruppe bestätigte sich ebenfalls bei schweren ($\text{SpO}_2 < 90\%$) Hypoxämien ($p = 0,008$) und sehr schweren ($\text{SpO}_2 \leq 85\%$) Hypoxämien ($p = 0,018$). Apnoe und/oder alterierte Atmung wurden bei 217 (56,7%, 95% CI 51,6-61,7%) und 8 (2,1%, 95% CI 0,9-4,2%) Patienten in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe registriert. Unterschiede hinsichtlich einer Hypotonie, Bradykardie oder Propofoldosis waren nicht zu verzeichnen, ebenso nicht in der Bewertung der Qualität der Untersuchung oder Zeit bis zur Verlegung aus dem Untersuchungsraum. In der PP-Analyse blieb die Signifikanz der Ergebnisse bestehen.

Die alleinige klinische und pulsoxymetrische Überwachung ist nicht zur Detektion einer Apnoe geeignet und deckt sich mit den Ergebnissen von vorausgehenden Studien[22, 71]. Obwohl bei 56,7% der Patienten sich eine Apnoe entwickelte, kam es nur bei 38,9% zu einer Hypoxämie. Dies kann damit zusammenhängen, dass nur ein Teil der Hypoventilationen in eine Hypoxämie übergehen. Interessant ist, dass die Hälfte der Hypoxämien in der Interventionsgruppe ohne eine vorausgehende Apnoe oder alterierte Atmung auftraten. Demzufolge kann eine Kapnographie die klinische Überwachung und Pulsoxymetrie nicht ersetzen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei der Koloskopie von Erwachsenen unter der Verwendung von Propofol signifikant weniger Hypoxämien bei zusätzlichem Einsatz einer Kapnographie zur Standardüberwachung auftreten.

VII. SUMMARY

Colonoscopy is a standard procedure for diagnosis and therapy of colonic diseases but may be associated with patient discomfort. The tolerance and acceptance of the procedure can be improved by the use of sedation[9]. The short-acting hypnotic agent propofol is increasingly used due to its superior pharmacokinetic properties [30, 31] and is listed in current guidelines[41, 78, 87]. Although a state of moderate sedation should be targeted with propofol sedation, deeper levels of sedation may arise leading to drug-induced airway obstruction, aspiration, respiratory depression with hypoventilation, and hemodynamic instability. Adequate Monitoring is essential for patient safety. However, standard monitoring including visual respiratory assessment and pulse oximetry does not ensure adequate ventilation[22, 71]. Most episodes of hypoventilation and apnea are not detected through clinical observation and pulse oximetry[22, 71]. Additionally, studies have shown that apnea and altered respiration frequently precede hypoxemia with a substantial time lag[22, 74]. This time could be utilized to initiate early interventions and prevent sedation-related complications.

Colonoscopy is one of the most common gastroenterological performed procedures. Since the morbidity and mortality during propofol sedation is thankfully very low, a surrogate parameter, hypoxemia, was chosen as a primary endpoint to depict the usefulness of additional capnography. Hypoxemia is associated with cardiac ischemia and serious adverse events[68, 80-82], hypoxemia was chosen as a surrogate parameter for the primary study outcome.

The aim of this randomized, controlled study was to determine whether early intervention based upon data from capnographic monitoring could reduce the incidence of arterial oxygen desaturation during propofol sedation for colonoscopy.

The study was a multicenter, randomized, prospective, and single blind trial. We assessed the efficacy of early intervention induced by additional capnographic monitoring to reduce the incidence of arterial oxygen desaturation (defined as a

fall in SpO₂ of at least 5% or below 90%) during propofol sedation for colonoscopy. Subjects were randomly assigned to an arm with standard monitoring conform with recent guidelines (capnography-blinded arm) or to an arm with additional capnography (capnography-open arm). Both groups were monitored for altered ventilation, apnea, and hypoxemia and received, if necessary, protocol intervention. Secondary endpoints included the incidence of hypoxemia (SpO₂<90%) and severe hypoxemia (SpO₂≤85%) as well as bradycardia, hypotension, quality of the examination (patient satisfaction and cooperation), propofol dose, and procedural time.

A total of 869 patients were screened for enrollment of which 760 patients underwent randomization. 3 patients were excluded from the intention-to-treat analysis because of consent withdrawal. For the per-protocol analysis 93 patients were excluded based on a protocol violation.

The demographic, clinical, and procedural characteristics were equally distributed between both groups with two exceptions. Lung disease was overrepresented in the capnography-blind arm whereas baseline SpO₂ was slightly higher in this group compared to the capnography-open arm. Based on a multiple regression analysis we were able to show that there was no impact on the results based on pulmonary disease. However, a significant difference remained for the baseline SpO₂. We still considered further analysis valid, since the capnography-open arm was at a disadvantage.

There was a significant difference in both groups in the rate of hypoxemia. Oxygen desaturation occurred in 149 (38,9%, 95% CI 24-44%) and 199 (53.2%, 95% CI 48-58,4%) patients in the capnography-open arm and the capnography-blinded arm, respectively. A similar trend was observed for the intervention group for the secondary endpoints hypoxemia (p=0,008) and severe hypoxemia (p=0,018). Apnea and/or altered ventilation occurred in 217 (56,7%, 95% CI 51,6%-61,7%) and 8 (2,1%, 95% CI 0,9-4,2%) patients in the intervention and control-group respectively. There was no difference between the two groups concerning bradycardia, hypotension, or propofol dose. The patient satisfaction and cooperation as well as the procedural time showed no statistical difference in both groups. The results were maintained for the per protocol analysis.

Monitoring based solely on clinical observation and pulse oximetry is not adequate to detect apnea and hypoventilation. Even though 56,7% of patients developed an apnea or altered ventilation only 38,9% evolved to a hypoxemia. An explanation could be, that not all hypoventilations induce hypoxemia. Interestingly, only half of the hypoxemias in the intervention group followed a previous apnea or hypoventilation episode. A probable reason could be subclinical hypoventilation, aspiration and coughing. As a consequence capnography cannot replace clinical observation and pulse oximetry.

In conclusion, early intervention based on additional capnographic monitoring of ventilator activity reduces the incidence of oxygen desaturation and hypoxemia during propofol sedation for colonoscopy.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Messmann, H., *Lehratlas der Koloskopie*. 2004: Georg Thieme Verlag.
2. Satava, R.M. and S.M. Gooden, *The impact of video endoscopy on surgical training*. Am Surg, 1989. **55**(5): p. 263-6.
3. Klöss, T., *Anästhesie*. Vol. 1. 2004, München Jena: Urban&Fischer.
4. Wexner, S.D., D.E. Beck, T.H. Baron, R.D. Fanelli, N. Hyman, B. Shen, and K.E. Wasco, *A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES)*. Surg Endosc, 2006. **20**(7): p. 1147-60.
5. Sieg, A. and K. Friedrich, *Perspectives of colorectal cancer screening in Germany 2009*. World J Gastrointest Endosc, 2009. **1**(1): p. 12-6.
6. Sieg, A., U. Hachmoeller-Eisenbach, and T. Heisenbach, *[How safe is premedication in ambulatory endoscopy in Germany? A prospective study in gastroenterology specialty practices]*. Dtsch Med Wochenschr, 2000. **125**(43): p. 1288-93.
7. Waring, J.P., T.H. Baron, W.K. Hirota, J.L. Goldstein, B.C. Jacobson, J.A. Leighton, J.S. Mallery, and D.O. Faigel, *Guidelines for conscious sedation and monitoring during gastrointestinal endoscopy*. Gastrointest Endosc, 2003. **58**(3): p. 317-22.
8. Sieg, A., U. Hachmoeller-Eisenbach, and T. Eisenbach, *Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists*. Gastrointest Endosc, 2001. **53**(6): p. 620-7.

9. McQuaid, K.R. and L. Laine, *A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures*. *Gastrointest Endosc*, 2008. **67**(6): p. 910-23.
10. Marriott, P., H.U. Laasch, L. Wilbraham, A. Marriott, R.E. England, and D.F. Martin, *Conscious sedation for endoscopic and non-endoscopic interventional gastrointestinal procedures: meeting patients' expectations, missing the standard*. *Clin Radiol*, 2004. **59**(2): p. 180-5.
11. Radaelli, F., G. Meucci, G. Sgroi, and G. Minoli, *Technical performance of colonoscopy: the key role of sedation/analgesia and other quality indicators*. *Am J Gastroenterol*, 2008. **103**(5): p. 1122-30.
12. Baudet, J.S., P. Borque, E. Borja, O. Alarcon-Fernandez, A. Sanchez-del-Rio, R. Campo, and J. Aviles, *Use of sedation in gastrointestinal endoscopy: a nationwide survey in Spain*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009. **21**(8): p. 882-8.
13. Riphaus, A., *S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ 2008 (AWMF-Register-Nr. 021/014)*. *Z Gastroenterol*, 2008(46): p. 1298-1330.
14. Riphaus, A., *Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie in Deutschland*. *Z Gastroenterol*, 2007(45): p. 782.
15. Abraham, N., A. Barkun, M. Larocque, C. Fallone, S. Mayrand, V. Baffis, A. Cohen, D. Daly, H. Daoud, and L. Joseph, *Predicting which patients can undergo upper endoscopy comfortably without conscious sedation*. *Gastrointest Endosc*, 2002. **56**(2): p. 180-9.
16. ASGE, *Sedation and anesthesia in GI endoscopy*. *Gastrointest Endoscopy*, 2008. **68**(5): p. 815-826.
17. ASA, *Practice guidelines for sedation and analgesia by non-*

anesthesiologists. *Anesthesiology*, 2002. **96**(4): p. 1004-17.

18. Chernik, D.A., D. Gillings, H. Laine, J. Hendler, J.M. Silver, A.B. Davidson, E.M. Schwam, and J.L. Siegel, *Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam*. *J Clin Psychopharmacol*, 1990. **10**(4): p. 244-51.

19. ASA, A.S.o.A., *Physical Status Classification System*
<https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>.

20. Koniaris, L.G., S. Wilson, G. Drugas, and W. Simmons, *Capnographic monitoring of ventilatory status during moderate (conscious) sedation*. *Surg Endosc*, 2003. **17**(8): p. 1261-5.

21. Gerstenberger, P.D., *Capnography and patient safety for endoscopy*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010. **8**(5): p. 423-5.

22. Vargo, J.J., G. Zuccaro, Jr., J.A. Dumot, D.L. Conwell, J.B. Morrow, and S.S. Shay, *Automated graphic assessment of respiratory activity is superior to pulse oximetry and visual assessment for the detection of early respiratory depression during therapeutic upper endoscopy*. *Gastrointest Endosc*, 2002. **55**(7): p. 826-31.

23. Dumonceau, J.M., A. Riphaus, J.R. Aparicio, U. Beilenhoff, J.T. Knappe, M. Ortmann, G. Paspatis, C.Y. Ponsioen, I. Racz, F. Schreiber, P. Vilmann, T. Wehrmann, C. Wientjes, and B. Walder, *European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates, and the European Society of Anaesthesiology Guideline: Non-anesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy*. *Endoscopy*, 2010. **42**(11): p. 960-74.

24. Trapani, G., C. Altomare, G. Liso, E. Sanna, and G. Biggio, *Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug*

delivery. *Curr Med Chem*, 2000. **7**(2): p. 249-71.

25. White, P.F., *Clinical pharmacology of intravenous induction drugs*. *Int Anesthesiol Clin*, 1988. **26**(2): p. 98-104.

26. Triantafillidis, J.K., E. Merikas, D. Nikolakis, and A.E. Papalois, *Sedation in gastrointestinal endoscopy: current issues*. *World J Gastroenterol*, 2013. **19**(4): p. 463-81.

27. *The use of pulse oximetry during conscious sedation*. *Council on Scientific Affairs, American Medical Association*. *JAMA*, 1993. **270**(12): p. 1463-8.

28. Heuss, L.T., F. Froehlich, and C. Beglinger, *Changing patterns of sedation and monitoring practice during endoscopy: results of a nationwide survey in Switzerland*. *Endoscopy*, 2005. **37**(2): p. 161-6.

29. Riphhaus, A., M. Rabofski, and T. Wehrmann, *Endoscopic sedation and monitoring practice in Germany: results from the first nationwide survey*. *Z Gastroenterol*, 2010. **48**(3): p. 392-7.

30. Harris, J.K., J.P. Vader, V. Wietlisbach, B. Burnand, J.J. Gonvers, and F. Froehlich, *Variations in colonoscopy practice in Europe: a multicentre descriptive study (EPAGE)*. *Scand J Gastroenterol*, 2007. **42**(1): p. 126-34.

31. Cohen, L.B., J.S. Wechsler, J.N. Gaetano, A.A. Benson, K.M. Miller, V. Durkalski, and J. Aisenberg, *Endoscopic sedation in the United States: results from a nationwide survey*. *Am J Gastroenterol*, 2006. **101**(5): p. 967-74.

32. Sipe, B.W., D.K. Rex, D. Latinovich, C. Overley, K. Kinser, L. Bratcher, and D. Kareken, *Propofol versus midazolam/meperidine for outpatient colonoscopy: administration by nurses supervised by endoscopists*. *Gastrointest Endosc*, 2002. **55**(7): p. 815-25.

33. Ng, J.M., C.F. Kong, and D. Nyam, *Patient-controlled sedation with propofol for colonoscopy*. *Gastrointest Endosc*, 2001. **54**(1): p. 8-13.
34. Riphaus, A., T. Gstettenbauer, M.B. Frenz, and T. Wehrmann, *Quality of psychomotor recovery after propofol sedation for routine endoscopy: a randomized and controlled study*. *Endoscopy*, 2006. **38**(7): p. 677-83.
35. Riphaus, A., N. Stergiou, and T. Wehrmann, *Sedation with propofol for routine ERCP in high-risk octogenarians: a randomized, controlled study*. *Am J Gastroenterol*, 2005. **100**(9): p. 1957-63.
36. Qadeer, M.A., J.J. Vargo, F. Khandwala, R. Lopez, and G. Zuccaro, *Propofol versus traditional sedative agents for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005. **3**(11): p. 1049-56.
37. Singh, H., W. Poluha, M. Cheung, N. Choptain, K.I. Baron, and S.P. Taback, *Propofol for sedation during colonoscopy*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(4): p. Cd006268.
38. Kulling, D., R. Rothenbuhler, and W. Inauen, *Safety of nonanesthetist sedation with propofol for outpatient colonoscopy and esophagogastroduodenoscopy*. *Endoscopy*, 2003. **35**(8): p. 679-82.
39. Khalid-de Bakker, C.A., D.M. Jonkers, W. Hameeteman, R.J. de Ridder, A.A. Masclee, and R.W. Stockbrugger, *Cardiopulmonary events during primary colonoscopy screening in an average risk population*. *Neth J Med*, 2011. **69**(4): p. 186-91.
40. Rex, D.K., V.P. Deenadayalu, E. Eid, T.F. Imperiale, J.A. Walker, K. Sandhu, A.C. Clarke, L.C. Hillman, A. Horiuchi, L.B. Cohen, L.T. Heuss, S. Peter, C. Beglinger, J.A. Sinnott, T. Welton, M. Rofail, I. Subei, R. Sleven, P. Jordan, J. Goff, P.D. Gerstenberger, H. Munnings, M. Tagle, B.W. Sipe, T. Wehrmann, J.A. Di Palma, K.E. Occhipinti, E. Barbi, A. Riphaus, S.T. Amann, G. Tohda, T. McClellan, C. Thueson, J. Morse, and N. Meah, *Endoscopist-directed*

administration of propofol: a worldwide safety experience. Gastroenterology, 2009. **137**(4): p. 1229-37; quiz 1518-9.

41. Riphaut, A., T. Wehrmann, J. Hausmann, B. Weber, S. von Delius, M. Jung, P. Tonner, J. Arnold, A. Behrens, U. Beilenhoff, H. Bitter, D. Domagk, S. In der Smitten, B. Kallinowski, A. Meining, A. Schaible, D. Schilling, H. Seifert, F. Wappler, and I. Kopp, *Update S3-guideline: "sedation for gastrointestinal endoscopy" 2014 (AWMF-register-no. 021/014)*. Z Gastroenterol, 2016. **54**(1): p. 58-95.

42. Wehrmann, T. and K. Triantafyllou, *Propofol sedation in gastrointestinal endoscopy: a gastroenterologist's perspective*. Digestion, 2010. **82**(2): p. 106-9.

43. Rex, D.K., L.T. Heuss, J.A. Walker, and R. Qi, *Trained registered nurses/endoscopy teams can administer propofol safely for endoscopy*. Gastroenterology, 2005. **129**(5): p. 1384-91.

44. Reves, J.G., R.J. Fragen, H.R. Vinik, and D.J. Greenblatt, *Midazolam: pharmacology and uses*. Anesthesiology, 1985. **62**(3): p. 310-24.

45. Karow, T.L.-R., Ruth, *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 2006: Thomas Karow.

46. Christe, C., J.P. Janssens, B. Armenian, F. Herrmann, and N. Vogt, *Midazolam sedation for upper gastrointestinal endoscopy in older persons: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Am Geriatr Soc, 2000. **48**(11): p. 1398-403.

47. Cordruwisch, W., M. Doroschko, and D. Wurbs, *[Deep sedation in gastrointestinal endoscopic interventions: safety and reliability of a combination of midazolam and propofol]*. Dtsch Med Wochenschr, 2000. **125**(20): p. 619-22.

48. Seifert, H., T.H. Schmitt, T. Gultekin, W.F. Caspary, and T. Wehrmann,

Sedation with propofol plus midazolam versus propofol alone for interventional endoscopic procedures: a prospective, randomized study. Aliment Pharmacol Ther, 2000. **14**(9): p. 1207-14.

49. Ristikankare, M., R. Julkunen, M. Mattila, T. Laitinen, S.X. Wang, M. Heikkinen, E. Janatuinen, and J. Hartikainen, *Conscious sedation and cardiorespiratory safety during colonoscopy.* Gastrointest Endosc, 2000. **52**(1): p. 48-54.

50. Sieg, A., *Propofol sedation in outpatient colonoscopy by trained practice nurses supervised by the gastroenterologist: a prospective evaluation of over 3000 cases.* Z Gastroenterol, 2007. **45**(8): p. 697-701.

51. Leslie, K., T. Tay, and E. Neo, *Intravenous fluid to prevent hypotension in patients undergoing elective colonoscopy.* Anaesth Intensive Care, 2006. **34**(3): p. 316-21.

52. Severinghaus, J.W. and Y. Honda, *History of blood gas analysis. VII. Pulse oximetry.* J Clin Monit, 1987. **3**(2): p. 135-8.

53. Davidson, J.A. and H.E. Hosie, *Limitations of pulse oximetry: respiratory insufficiency--a failure of detection.* Bmj, 1993. **307**(6900): p. 372-3.

54. Radaelli, F., V. Terruzzi, and G. Minoli, *Extended/advanced monitoring techniques in gastrointestinal endoscopy.* Gastrointest Endosc Clin N Am, 2004. **14**(2): p. 335-52.

55. Hutton, P. and T. Clutton-Brock, *The benefits and pitfalls of pulse oximetry.* Bmj, 1993. **307**(6902): p. 457-8.

56. Poirier, M.P., J.A. Gonzalez Del-Rey, C.M. McAnaney, and G.A. DiGiulio, *Utility of monitoring capnography, pulse oximetry, and vital signs in the detection of airway mishaps: a hyperoxemic animal model.* Am J Emerg Med,

1998. **16**(4): p. 350-2.

57. Maurer, W.G., M. Walsh, and N. Viazis, *Basic requirements for monitoring sedated patients: blood pressure, pulse oximetry, and EKG*. Digestion, 2010. **82**(2): p. 87-9.

58. Gravenstein, J., *Capnography in clinical practice*. 1989: p. 43-49.

59. Luft, K., *Über eine neue methode der reistrierenden gasanalyse mit hilfe der absorption ultraroter strahlen ohne spektrale zerlegung*. Zeitschrift für Technische Physik, 1943. **24**: p. 97-100.

60. Kalenda, B.S.a.Z., *An atlas of capnography*. 1975: [Utrecht] : Institute of Anaesthesiology, University Hospital Utrecht,.

61. Nobel, J.J., *Carbon dioxide monitors: exhaled gas (capnographs, capnometers, end-tidal CO₂ monitors)*. *Pediatr Emerg Care*, 1993. **9**(4): p. 244-6.

62. Bhavani-Shankar, K., H. Moseley, A.Y. Kumar, and Y. Delph, *Capnometry and anaesthesia*. *Can J Anaesth*, 1992. **39**(6): p. 617-32.

63. Bhende, M., *Capnography in the pediatric emergency department*. *Pediatr Emerg Care*, 1999. **15**(1): p. 64-9.

64. Ward, K.R. and D.M. Yealy, *End-tidal carbon dioxide monitoring in emergency medicine, Part 1: Basic principles*. *Acad Emerg Med*, 1998. **5**(6): p. 628-36.

65. Inc, O.C. *TECHNISCHE HINWEISE: Microstream®Kapnographie*. 2013; Available from: <http://www.oridion.com/de/technology/technology.asp>.

66. Colman, Y. and B. Krauss, *Microstream capnography technology: a new approach to an old problem*. *J Clin Monit Comput*, 1999. **15**(6): p. 403-9.

67. Singh, S., S.T. Venkataraman, A. Saville, and M.S. Bhende, *NPB-75: A portable quantitative microstream capnometer*. *Am J Emerg Med*, 2001. **19**(3): p. 208-10.
68. Cote, C.J., D.A. Notterman, H.W. Karl, J.A. Weinberg, and C. McCloskey, *Adverse sedation events in pediatrics: a critical incident analysis of contributing factors*. *Pediatrics*, 2000. **105**(4 Pt 1): p. 805-14.
69. Malviya, S., T. Voepel-Lewis, and A.R. Tait, *Adverse events and risk factors associated with the sedation of children by nonanesthesiologists*. *Anesth Analg*, 1997. **85**(6): p. 1207-13.
70. Soto, R.G., E.S. Fu, H. Vila, Jr., and R.V. Miguel, *Capnography accurately detects apnea during monitored anesthesia care*. *Anesth Analg*, 2004. **99**(2): p. 379-82, table of contents.
71. Anderson, J.L., E. Junkins, C. Pribble, and E. Guenther, *Capnography and depth of sedation during propofol sedation in children*. *Ann Emerg Med*, 2007. **49**(1): p. 9-13.
72. Levine, D.A. and S.L. Platt, *Novel monitoring techniques for use with procedural sedation*. *Curr Opin Pediatr*, 2005. **17**(3): p. 351-4.
73. Schlag, C., A. Worner, S. Wagenpfeil, E.F. Kochs, R.M. Schmid, and S. von Delius, *Capnography improves detection of apnea during procedural sedation for percutaneous transhepatic cholangiodrainage*. *Can J Gastroenterol*, 2013. **27**(10): p. 582-6.
74. Burton, J.H., J.D. Harrah, C.A. Germann, and D.C. Dillon, *Does end-tidal carbon dioxide monitoring detect respiratory events prior to current sedation monitoring practices?* *Acad Emerg Med*, 2006. **13**(5): p. 500-4.
75. Cacho, G., J.L. Perez-Calle, A. Barbado, J.L. Lledo, R. Ojea, and C.M.

Fernandez-Rodriguez, *Capnography is superior to pulse oximetry for the detection of respiratory depression during colonoscopy*. Rev Esp Enferm Dig, 2010. **102**(2): p. 86-9.

76. Lightdale, J.R., D.A. Goldmann, H.A. Feldman, A.R. Newburg, J.A. DiNardo, and V.L. Fox, *Microstream capnography improves patient monitoring during moderate sedation: a randomized, controlled trial*. Pediatrics, 2006. **117**(6): p. e1170-8.

77. Qadeer, M.A., J.J. Vargo, J.A. Dumot, R. Lopez, P.A. Trolli, T. Stevens, M.A. Parsi, M.R. Sanaka, and G. Zuccaro, *Capnographic monitoring of respiratory activity improves safety of sedation for endoscopic cholangiopancreatography and ultrasonography*. Gastroenterology, 2009. **136**(5): p. 1568-76; quiz 1819-20.

78. Vargo, J.J., L.B. Cohen, D.K. Rex, and P.Y. Kwo, *Position statement: Nonanesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy*. Gastroenterology, 2009. **137**(6): p. 2161-7.

79. Deitch, K., J. Miner, C.R. Chudnofsky, P. Dominici, and D. Latta, *Does end tidal CO2 monitoring during emergency department procedural sedation and analgesia with propofol decrease the incidence of hypoxic events? A randomized, controlled trial*. Ann Emerg Med, 2010. **55**(3): p. 258-64.

80. Holm, C., M. Christensen, V. Rasmussen, S. Schulze, and J. Rosenberg, *Hypoxaemia and myocardial ischaemia during colonoscopy*. Scand J Gastroenterol, 1998. **33**(7): p. 769-72.

81. Johnston, S.D., A. McKenna, and T.C. Tham, *Silent myocardial ischaemia during endoscopic retrograde cholangiopancreatography*. Endoscopy, 2003. **35**(12): p. 1039-42.

82. Jurell, K.R., K.W. O'Connor, J. Slack, J. Fraiz, C.J. Shaar, L. Kent, and R. Callon, *Effect of supplemental oxygen on cardiopulmonary changes during*

gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc*, 1994. **40**(6): p. 665-70.

83. Friedrich-Rust, M., M. Welte, C. Welte, J. Albert, Y. Meckbach, E. Herrmann, M. Kannengiesser, J. Trojan, N. Filmann, H. Schroeter, S. Zeuzem, and J. Bojunga, *Capnographic monitoring of propofol-based sedation during colonoscopy*. *Endoscopy*, 2014. **46**(3): p. 236-44.

84. Waugh, J.B., C.A. Epps, and Y.A. Khodneva, *Capnography enhances surveillance of respiratory events during procedural sedation: a meta-analysis*. *J Clin Anesth*, 2011. **23**(3): p. 189-96.

85. Klare, P., J. Reiter, A. Meining, S. Wagenpfeil, T. Kronshage, C. Geist, S. Heringlake, C. Schlag, M. Bajbouj, G. Schneider, R.M. Schmid, T. Wehrmann, S. von Delius, and A. Riphaut, *Capnographic monitoring of midazolam and propofol sedation during ERCP: a randomized controlled study (EndoBreath Study)*. *Endoscopy*, 2016. **48**(1): p. 42-50.

86. Mehta, P.P., G. Kochhar, M. Albeldawi, B. Kirsh, M. Rizk, B. Putka, B. John, Y. Wang, N. Breslaw, R. Lopez, and J.J. Vargo, *Capnographic Monitoring in Routine EGD and Colonoscopy With Moderate Sedation: A Prospective, Randomized, Controlled Trial*. *Am J Gastroenterol*, 2016. **111**(3): p. 395-404.

87. Dumonceau, J.M., ;Riphaut, A.; Schreiber, F.; Vilmann, P.; Beilenhoff, U.; Aparicio, J.; Vargo, J.J.; Manolaraki, M.; Wientjes, C.; Rác, I.; Hassan, C.; Paspatis, G., *Non-anesthesiologist administration of propofol for gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates Guideline – Updated June 2015*. *Endoscopy*, 2015(47): p. 1175-89.

88. Rubin, D.M., S. Eisig, K. Freeman, and R.A. Kraut, *Effect of supplemental gases on end-tidal CO₂ and oxygen saturation in patients undergoing fentanyl and midazolam outpatient sedation*. *Anesth Prog*, 1997. **44**(1): p. 1-4.

89. Riphaut, A., T. Wehrmann, T. Kronshage, C. Geist, C.P. Pox, S.

Heringlake, W. Schmiegel, A. Beitz, A. Meining, M. Muller, and S. von Delius, *Clinical value of the Integrated Pulmonary Index(R) during sedation for interventional upper GI-endoscopy: A randomized, prospective tri-center study.* Dig Liver Dis, 2017. **49**(1): p. 45-49.

90. Barnett, S., A. Hung, R. Tsao, J. Sheehan, B. Bukoye, S.G. Sheth, and D.A. Leffler, *Capnographic Monitoring of Moderate Sedation During Low-Risk Screening Colonoscopy Does Not Improve Safety or Patient Satisfaction: A Prospective Cohort Study.* Am J Gastroenterol, 2016. **111**(3): p. 388-94.

91. van Loon, K., A.T. van Rheineck Leyssius, B. van Zaane, M. Denteneer, and C.J. Kalkman, *Capnography during deep sedation with propofol by nonanesthesiologists: a randomized controlled trial.* Anesth Analg, 2014. **119**(1): p. 49-55.

92. Muller, M. and T. Wehrmann, *How best to approach endoscopic sedation?* Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011. **8**(9): p. 481-90.

93. Vargo, J.J., M.H. DeLegge, A.D. Feld, P.D. Gerstenberger, P.Y. Kwo, J.R. Lightdale, S. Nuccio, D.K. Rex, and L.R. Schiller, *Multisociety Sedation Curriculum for Gastrointestinal Endoscopy.* Am J Gastroenterol, 2012.

IX. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Molecular Correlation Spectroscopy (MCS™)[65].....	21
Abbildung 2: Kommerziell erhältlicher Kapnograph der Firma Oridion	26
Abbildung 3: Smart-Capno-Linie; Mundstück für die untere gastrointestinale Endoskopie	27
Abbildung 4: Smart-Capno-Line angeschlossen am Patienten und am Kapnograph der Firma Oridion.....	28
Abbildung 5: Typische Kurve bei unbeeinträchtigtter Spontanatmung	32
Abbildung 6: Kurve bei einer beginnenden Apnoe	32
Abbildung 7: Flussdiagramm	38
Abbildung 8: Hypoxämieraten in beiden Studiengruppen; ITT-Analyse	41
Abbildung 9: Detektion Apnoe/alterierte Atmung.....	42
Abbildung 10: Hypoxämie Episoden in beiden Gruppen.....	44
Abbildung 11: Zusammenhang Hypoventilation und Hypoxämie in der Interventionsgruppe	45

X. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Stadien der Sedierung (modifiziert nach der American Society of Anesthesiologists) [17].....	11
Tabelle 2: OAA/S Scale übersetzt und modifiziert nach Chernik et al. [18].....	11
Tabelle 3: ASA-Klassifikation übersetzt und modifiziert nach der American Society of Anesthesiologists[19]	12
Tabelle 4: Demographische, klinische und prozedurale Patientencharakteristika in der ITT-Analyse	40
Tabelle 5: Multiple Regressionsanalyse.....	40
Tabelle 6: Ergebnisse primärer Endpunkt und sekundäre Endpunkte in der ITT-Analyse.....	44
Tabelle 7: Risikofaktoren für eine Hypoxämie, Variablen berechnet anhand einer Multiplen Regression.	45

XI. ANHANG

1. Publikationen

1. Becker, V., S. Grotz, C. Schlag, S. Nennstiel, A. Beitz, B. Haller, R.M. Schmid, A. Meining, and M. Bajbouj, *Positive predictors for gastroesophageal reflux disease and the therapeutic response to proton-pump inhibitors*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(14): p. 4017-24.
2. Beitz, A., H. Berbara, S. Mair, B. Henschel, T. Lahmer, S. Rasch, R. Schmid, and W. Huber, *Consistency of cardiac function index and global ejection fraction with global end-diastolic volume in patients with femoral central venous access for transpulmonary thermodilution: a prospective observational study*. J Clin Monit Comput, 2017. **31**(3): p. 599-605.
3. **Beitz, A., A. Riphaut, A. Meining, T. Kronshage, C. Geist, S. Wagenpfeil, A. Weber, A. Jung, M. Bajbouj, C. Pox, G. Schneider, R.M. Schmid, T. Wehrmann, and S. von Delius, *Capnographic monitoring reduces the incidence of arterial oxygen desaturation and hypoxemia during propofol sedation for colonoscopy: a randomized, controlled study (ColoCap Study)*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(8): p. **1205-12**.**
4. Berbara, H., S. Mair, A. Beitz, B. Henschel, R.M. Schmid, and W. Huber, *Pulmonary vascular permeability index and global end-diastolic volume: are the data consistent in patients with femoral venous access for transpulmonary thermodilution: a prospective observational study*. BMC Anesthesiol, 2014. **14**: p. 81.
5. Huber, W., S. Fuchs, A. Minning, C. Kuchle, M. Braun, A. Beitz, C. Schultheiss, S. Mair, V. Phillip, S. Schmid, R.M. Schmid, and T. Lahmer, *Transpulmonary thermodilution (TPTD) before, during and after Sustained Low Efficiency Dialysis (SLED). A Prospective Study on Feasibility of TPTD and Prediction of Successful Fluid Removal*. PLoS One, 2016. **11**(4): p. e0153430.
6. Huber, W., T. Huber, S. Baum, M. Franzen, C. Schmidt, T. Stadlbauer, A. Beitz, R.M. Schmid, and S. Schmid, *Sodium Bicarbonate Prevents Contrast-Induced Nephropathy in Addition to Theophylline: A*

- Randomized Controlled Trial*. *Medicine* (Baltimore), 2016. **95**(21): p. e3720.
7. Huber, W., T. Kraski, B. Haller, S. Mair, B. Saugel, A. Beitz, R.M. Schmid, and M.L. Malbrain, *Room-temperature vs iced saline indicator injection for transpulmonary thermodilution*. *J Crit Care*, 2014. **29**(6): p. 1133.e7-1133.e14.
 8. Klare, P., S. Ascher, A. Hapfelmeier, P. Wolf, A. Beitz, R.M. Schmid, and S. von Delius, *Patient age and duration of colonoscopy are predictors for adenoma detection in both proximal and distal colon*. *World J Gastroenterol*, 2015. **21**(2): p. 525-32.
 9. Lahmer, T., A. Beitz, U. Ehmer, R.M. Schmid, and W. Huber, *Septic shock due to *Myroides odoratus* in a medical intensive care unit patient with severe necrotising pancreatitis*. *Anaesth Intensive Care*, 2016. **44**(2): p. 298-9.
 10. Lahmer, T., J. Held, S. Rasch, C. Schnappauf, A. Beitz, R.M. Schmid, and W. Huber, *Usage of 1,3-beta-D-Glucan for Early Detection of Invasive Mycoses and Outcome Parameter in Immunocompromised Critically Ill Patients*. *Mycopathologia*, 2016. **181**(11-12): p. 815-821.
 11. Lahmer, T., M. Messer, U. Ehmer, S. Eser, A. Beitz, L. Fekecs, R.M. Schmid, and W. Huber, *Pseudallescheria boydii with Aspergillus fumigatus and Aspergillus terreus in a Critically Ill Hematopoietic Stem Cell Recipient with ARDS*. *Mycopathologia*, 2016. **181**(3-4): p. 267-71.
 12. Lahmer, T., M. Messer, S. Rasch, A. Beitz, C. Schnappauf, R.M. Schmid, and W. Huber, *Sustained low-efficiency dialysis with regional citrate anticoagulation in medical intensive care unit patients with liver failure: A prospective study*. *J Crit Care*, 2015. **30**(5): p. 1096-100.
 13. Lahmer, T., M. Messer, C. Schnappauf, S. Rasch, L. Fekecs, A. Beitz, S. Eser, R.M. Schmid, and W. Huber, *Impact of Therapeutic Plasma Exchange on Hemodynamic Parameters in Medical Intensive Care Unit Patients: An Observational Study*. *Artif Organs*, 2017. **41**(2): p. 204-209.
 14. Lahmer, T., S. Rasch, C. Schnappauf, A. Beitz, R.M. Schmid, and W. Huber, *Comparison of Serum Galactomannan and 1,3-Beta-D-Glucan Determination for Early Detection of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients with Hematological Malignancies and Septic Shock*. *Mycopathologia*, 2016. **181**(7-8): p. 505-11.

15. Lahmer, T., C. Schnappauf, M. Messer, S. Rasch, L. Fekecs, A. Beitz, S. Eser, R.M. Schmid, and W. Huber, *Influence of echinocandin administration on hemodynamic parameters in medical intensive care unit patients: a single center prospective study*. Infection, 2015. **43**(6): p. 723-7.
16. Riphaut, A., T. Wehrmann, T. Kronshage, C. Geist, C.P. Pox, S. Heringlake, W. Schmiegel, A. Beitz, A. Meining, M. Müller, and S. von Delius, *Clinical value of the Integrated Pulmonary Index(R) during sedation for interventional upper GI-endoscopy: A randomized, prospective tri-center study*. Dig Liver Dis, 2017. **49**(1): p. 45-49.

Diese Studie und deren Ergebnisse wurden in The American Journal of Gastroenterology 2012 publiziert. Die Arbeit wurde im Rahmen der 66. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 2011 in Leipzig, 39. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e.V. 2011 in Regensburg sowie beim Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists 2011 in Chicago vorgestellt. Zudem erhielt die Arbeit den Bayerischen Förderpreis 2011 von der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e.V..

2. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Analena Beitz
Familienstand: verheiratet, 2 Söhne
Geboren: 02.12.1984 in Rosenheim
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1991 - 1994 Grundschule Kiefersfelden
1994 - 1995 Finsterwalder Gymnasium Rosenheim
1995 - 2003 Elementary, Middle- and High School; Colorado, USA
2003 Abschluss als Valedictorian (Chaparral High School)
2003 Allgemeine Hochschulreife mit der Note sehr gut (1,0)

Hochschulstudium

2003 - 2009 Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München
2010 Approbation als Ärztin

Praktisches Jahr

08 - 11/2008 Innere (Gastroenterologie und Kardiologie); Klinikum rechts der Isar
12 - 03/2009 Anästhesiologie und Intensivmedizin; Klinikum rechts der Isar
04 - 07/2009 Viszeral- und Unfallchirurgie; Schwabinger Krankenhaus

Beruflicher Werdegang

04/2010 - 02/2011 Gastärztin in der Endoskopie der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II (Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München)
Seit 03/2011 Assistenzärztin in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II (Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München)
11/2011 - 04/2012 Weiterbildungsabschnitt: Kardiologie
05/2012 - 10/2013 Weiterbildungsabschnitt: Medizinische Notaufnahme
11/2013 - 11/2015 Weiterbildungsabschnitt: Internistische Intensivmedizin
Seit 01/2014 Studienassistentärztin (Betreuung DFG-geförderte Studie; MPG- und AMG-Studien)
03/2016 - 04/2016 Weiterbildungsabschnitt: (Doppler-) Sonographie Abdomen und Schilddrüse

06/2016 - 09/2017	Mutterschutz und Elternzeit
10/2017 - 05/2018	Wiederaufnahme Berufstätigkeit in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
Seit 05/2018	Mutterschutz und Elternzeit

Promotion

2010 - 2018	Klinische Studie in der Gastroenterologie am Klinikum rechts der Isar zum Thema „Kapnographie als Zusatz zur Standardüberwachung während Koloskopie (ColoCap Study)“ Betreuung durch Prof. Dr. Stefan von Delius
-------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Preise

2011	Förderpreis der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e.V.
------	-------------------------------------------------------------------

Fortbildungen

11/2013	Internistischer Intensivmedizinischer Basiskurs
12/2013	AHA ACLS-Lehrgang
02/2014	Prüferkurs (gem. AMG)
05/2014	Prüferkurs (gem. MPG)
09/2014	SPSS Statistikkurs für Mediziner
07/2015	iLA active Konsole; novalung academy
12/2015	Basiskurs Palliativmedizin für Ärzte
03/2016	Kompaktkurs „Notfallmedizin“

Besondere Kenntnisse

Sprachen	Deutsch	muttersprachlich
	Englisch	muttersprachlich
	Spanisch	gute Kenntnisse

EDV	Microsoft Office (Word, Excel, PowerPoint), SAP, SPSS
------------	-------------------------------------------------------

3. Danksagung

Mein spezieller Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Stefan von Delius, der mich immer und über Jahre hinweg mit großem Engagement und seinem umfangreichen Wissen unterstützt hat. Durch ihn bin ich in die Innere gekommen und dafür bin ich ihm sehr dankbar.

Weiterhin gilt mein Dank allen Ärzten sowie dem gesamten Pfltegeteam der Endoskopie der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II. Hier möchte ich besonders die Zusammenarbeit mit Herrn PD. Dr. med. Andreas Weber und Dr. med. Andreas Jung hervorheben.

Herrn Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie danke ich für die hervorragende Beratung und Hilfe.

Schließlich möchte ich von ganzem Herzen meiner Familie danken.

Meinem wundervollen Ehemann Philipp, der mich den ganzen Weg über mit Liebe, Humor und Geduld begleitet hat.

Meinem Bruderherz Frido, der mir seit dem ich denken kann der beste große Bruder ist den es gibt.

Meiner geliebten Schwester Vanessa, die immer an mich und meine Fähigkeiten glaubt.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Elke und Fridolin, die mir so viel im Leben ermöglicht haben. Ihnen ist diese Dissertation gewidmet.